

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomidă Terapie 5 mg capsule
Lenalidomidă Terapie 7,5 mg capsule
Lenalidomidă Terapie 10 mg capsule
Lenalidomidă Terapie 15 mg capsule
Lenalidomidă Terapie 20 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lenalidomidă Terapie 5 mg capsule
Fiecare capsulă conține lenalidomidă 5 mg.
Excipient(ți) cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conține lactoză 107,5 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Lenalidomidă Terapie 7,5 mg capsule
Fiecare capsulă conține lenalidomidă 7,5 mg.
Excipient(ți) cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conține lactoză 105 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Lenalidomidă Terapie 10 mg capsule
Fiecare capsulă conține lenalidomidă 10 mg.
Excipient(ți) cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conține lactoză 215 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Lenalidomidă Terapie 15 mg capsule
Fiecare capsulă conține lenalidomidă 15 mg.
Excipient(ți) cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conține lactoză 210 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Lenalidomidă Terapie 20 mg capsule
Fiecare capsulă conține lenalidomidă 20 mg.
Excipient(ți) cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conține lactoză 205 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Lenalidomidă Terapia 5 mg capsule sunt capsule gelatinoase tari cu lungimea de aproximativ 18 mm, cu capac alb opac și corp alb opac, inscripționate cu „RL” pe capac și cu „79” pe corp cu cerneală neagră, conținând pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomidă Terapia 7,5 mg capsule sunt capsule gelatinoase tari cu lungimea de aproximativ 18 mm, cu capac galben pal opac și corp alb opac, inscripționate cu „RL” pe capac și cu „86” pe corp cu cerneală neagră, conținând pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomidă Terapia 10 mg capsule sunt capsule gelatinoase tari cu lungimea de aproximativ 21 mm, cu capac albastru-verzui opac și corp galben pal opac, inscripționate cu „RL” pe capac și cu „80” pe corp cu cerneală neagră, conținând pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomidă Terapia 15 mg capsule sunt capsule gelatinoase tari cu lungimea de aproximativ 21 mm, cu capac albastru pal opac și corp alb opac, inscripționate cu „RL” pe capac și cu „81” pe corp cu cerneală neagră, conținând pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomidă Terapia 20 mg capsule sunt capsule gelatinoase tari cu lungimea de aproximativ 21 mm, cu capac albastru-verzui opac și corp albastru pal opac, inscripționate cu „RL” pe capac și cu „82” pe corp cu cerneală neagră, conținând pulbere granulară de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mielom multiplu

Lenalidomidă Terapia în monoterapie este indicat pentru tratamentul de întreținere al pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat care au efectuat un transplant autolog de celule stem.

Lenalidomidă Terapia, în asociere cu dexametazonă sau bortezomib și dexametazonă sau melfalan și prednison (vezi pct. 4.2), este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu netratat anterior, care nu sunt eligibili pentru transplant.

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

Sindroame mielodisplazice

Lenalidomidă Terapia în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu anemie dependentă de transfuzie indusă de sindroame mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar-1, asociate cu o anomalie citogenetică prin deleția 5q izolată, când alte opțiuni terapeutice sunt insuficiente sau inadecvate.

Limfomul cu celule de manta

Lenalidomidă Terapia în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta recidivat sau refractar (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Limfom folicular

Lenalidomidă Terapia, în asociere cu rituximab (anticorp anti-CD20), este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular tratat anterior (gradul 1-3a).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lenalidomidă Terapia trebuie supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor anti-tumorale.

Pentru toate indicațiile descrise mai jos:

- Doza este modificată pe baza constatărilor clinice și de laborator (vezi pct. 4.4).
- Ajustările dozei, în timpul tratamentului și la reluarea tratamentului, sunt recomandate pentru a gestiona trombocitopenia și neutropenia de gradul 3 sau 4 sau alte toxicități de gradul 3 sau 4 considerate a avea legătură cu lenalidomida.
- În caz de neutropenie, trebuie luată în considerare utilizarea factorilor de creștere în gestionarea terapeutică a pacientului.
- Dacă au trecut mai puțin de 12 ore de la doza omisă, pacientul poate lua doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la doza omisă sau care nu a fost luată la ora obișnuită, pacientul nu trebuie să ia doza, ci trebuie să ia doza următoare la ora obișnuită din ziua următoare.

Doze

Mielom multiplu nou diagnosticat (MMND)

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

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

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 repetate de 28 de 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 repetate de 28 de zile. Pacienții pot continua tratamentul cu lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii sau intoleranță.

- *Etapele de reducere a dozei*

	Lenalidomidă ^a	Dexametazonă ^a
Doză inițială	25 mg	40 mg
Nivel de doză -1	20 mg	20 mg
Nivel de doză -2	15 mg	12 mg
Nivel de doză -3	10 mg	8 mg
Nivel de doză -4	5 mg	4 mg
Nivel de doză -5	2,5 mg	Nu este cazul

^a Reducerea dozei pentru ambele medicamente poate fi gestionată independent

- *Trombocitopenie*

Atunci când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la $< 25 \times 10^9/l$	Oprirea administrării dozelor de lenalidomidă pentru restul ciclului ^a
Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Reducerea cu un nivel de doză la reluarea administrării dozelor în ciclul următor

^a Dacă toxicitatea care limitează doza (TLD) are loc $>$ ziua 15 a unui ciclu, administrarea dozelor de lenalidomidă va fi întreruptă cel puțin pentru restul ciclului actual de 28 de zile.

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

Atunci când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade prima dată la $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la $\geq 1 \times 10^9/l$ atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	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 administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză -1
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă

Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$

Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză imediat inferior.

^a La latitudinea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și se va menține nivelul dozei de lenalidomidă.

Pentru toxicitatea hematologică, doza de lenalidomidă poate fi reintrodusă la nivelul de doză imediat superior (până la doza inițială) odată cu îmbunătățirea funcției medulare (fără toxicitate hematologică pentru 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 ciclu nou).

- Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă, urmată de lenalidomidă și dexametazonă până la progresia bolii, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant

Tratament inițial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

Administrarea de lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă nu trebuie începută 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, pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu de 21 zile, în asociere cu bortezomib și dexametazonă. Bortezomibilul 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 o dată pe zi, pe cale orală, 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 de reducere a dozei*

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

^a Reducerea dozei pentru toate medicamentele poate fi gestionată independent

- *Trombocitopenie*

Atunci când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la $< 30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă la nivelul de doză -1 o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară $< 30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$.	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză imediat inferior

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

Atunci când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade prima dată la $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă

Revine la $\geq 1 \times 10^9/l$ atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	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 administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză -1
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 administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză imediat inferior.

^a La latitudinea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și se va menține nivelul dozei de lenalidomidă.

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

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie început dacă NAN este $< 1,5 \times 10^9/l$ 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, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile, pentru cel mult 9 cicluri, melfalan 0,18 mg/kg, pe cale orală, în zilele 1 și 4 ale ciclurilor repetate de 28 de zile, prednison 2 mg/kg, pe cale orală, în zilele 1 și 4 ale ciclurilor repetate de 28 de zile. Pacienții care finalizează 9 cicluri sau care nu pot finaliza terapia asociată din cauza intoleranței sunt 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 repetate de 28 de zile, până la progresia bolii.

- *Etapele de reducere a dozei*

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

^a Dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și se va menține nivelul dozei de lenalidomidă.

- *Trombocitopenie*

Atunci când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade prima dată la $< 25 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 25 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă și melfalan la nivelul de doză -1
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză imediat inferior (nivelul de doză -2 sau -3).

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

Atunci când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade prima dată la $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$ 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 administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză -1
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 administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză imediat inferior.

^a La latitudinea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și se va menține nivelul dozei de lenalidomidă.

• **Tratament de întreținere cu lenalidomidă la pacienții care au efectuat transplant autolog de celule stem (TACS)**

Tratamentul de întreținere cu lenalidomidă trebuie început după recuperarea hematologică adecvată ulterioară TACS la pacienții care nu prezintă dovezi de progresie. Administrarea de lenalidomidă nu trebuie începută 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 (în zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetate de 28 de zile), administrată până la progresia bolii sau intoleranță. După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg o dată pe zi, pe cale orală, dacă este necesar.

• *Etapele de reducere a dozei*

	Doza inițială (10 mg)	Dacă doza este crescută (15 mg) ^a
Nivel de doză -1	5 mg	10 mg
Nivel de doză -2	5 mg (zilele 1-21 din fiecare 28 de zile)	5 mg
Nivel de doză -3	Nu este cazul	5 mg (zilele 1-21 din fiecare 28 de zile)
	Nu administrați doze sub 5 mg (zilele 1-21 din fiecare 28 de zile)	

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

• *Trombocitopenie*

Atunci când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la $< 30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă la nivelul de doză -1 o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară $< 30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 30 \times 10^9/l$.	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză imediat inferior

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

Atunci când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă la nivelul de doză -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 administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză imediat inferior.

^a La latitudinea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și se va menține nivelul dozei de lenalidomidă.

Mielom multiplu cu cel puțin un tratament anterior

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie început dacă $NAN < 1,0 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite $< 75 \times 10^9/l$ sau, în funcție de infiltrarea celulelor plasmactice în măduva osoasă, numărul de trombocite $< 30 \times 10^9/l$.

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 repetate de 28 de 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 de zile, pentru primele 4 cicluri de terapie, și apoi de 40 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 4 din fiecare 28 de zile.

Medicii curanți trebuie să evalueze cu atenție doza de dexametazonă utilizată, luând în considerare statusul bolii și starea pacientului.

• Etapele de reducere a dozei

Doză inițială	25 mg
Nivel de doză -1	15 mg
Nivel de doză -2	10 mg
Nivel de doză -3	5 mg

• Trombocitopenie

Atunci când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade prima dată la $< 30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă la nivelul de doză -1
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $30 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză imediat inferior (nivelul de doză -2 sau -3). Nu administrați doze sub 5 mg o dată pe zi.

• Numărul absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

Atunci când NAN	Acțiune terapeutică recomandată ^a
Scade prima dată la $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$ atunci când neutropenia este singura toxicitate observată	Întreruperea 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 administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză -1
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea administrării de lenalidomidă o dată pe zi, la nivelul de doză imediat inferior (nivelul de doză -1, -2 sau -3). Nu administrați doze sub 5 mg o dată pe zi.

^a La latitudinea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) și se va menține nivelul dozei de lenalidomidă.

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 de reducere a dozei*

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

- *Trombocitopenie*

Atunci când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la $< 25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
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 ≥ 50 $\times 10^9/l$ în orice moment	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de doză (nivel de doză -1, - 2 sau -3)

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

Atunci când NAN	Acțiune terapeutică recomandată ^a
Scade la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	$\times 10^9/l$ în orice moment Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
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 ≥ 50	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de doză (nivel de doză -1, - 2 sau -3)

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

Atunci când NAN	Acțiune terapeutică recomandată ^a
Scade la valori $< 0,5 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Reluarea administrării de lenalidomidă la nivelul de doză imediat inferior (nivel de doză -1, -2 sau -3)

Încetarea 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

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 de reducere a dozei

Doză inițială	25 mg o dată pe zi în zilele 1 -21 la intervale de 28 de zile
Nivel de doză -1	20 mg o dată pe zi în zilele 1-28 la intervale de 28 de zile
Nivel de doză -2	15 mg o dată pe zi în zilele 1-28 la intervale de 28 de zile
Nivel de doză -3	10 mg o dată pe zi în zilele 1-28 la intervale de 28 de zile
Nivel de doză -4	5 mg o dată pe zi în zilele 1-28 la intervale de 28 de zile
Nivel de doză -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

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

• Numărul absolut de neutrofile (NAN) – neutropenie

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

Limfom folicular (LF)

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie început dacă NAN este $< 1 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/l$, cu excepția cazului când această situație este secundară infiltrării limfomului la nivelul măduvei osoase.

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 repetate de 28 de zile, pentru 12 cicluri de tratament. Doza inițială recomandată de rituximab este de 375 mg/m², administrată intravenos (i.v.) în fiecare săptămână pe parcursul Ciclului 1 (zilele 1, 8, 15 și 22) și în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile, pentru ciclurile 2 până la 5.

• Etapele de reducere a dozei

Doză inițială	20 mg o dată pe zi în zilele 1-21 din fiecare 28 de zile
Nivel de doză -1	15 mg o dată pe zi în zilele 1-21 din fiecare 28 de zile
Nivel de doză -2	10 mg o dată pe zi în zilele 1-21 din fiecare 28 de zile
Nivel de doză -3	5 mg o dată pe zi în zilele 1-21 din fiecare 28 de zile

Pentru ajutăsrile dozelor de rituximab din cauza toxicității, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

• Trombocitopenie

Atunci când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade la $< 50 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea hemoleucogramei complete cel puțin o dată la 7 zile
Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Reluarea administrării la nivelul de doză imediat inferior (nivel de doză -1)
Pentru fiecare scădere ulterioară sub $50 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea hemoleucogramei complete cel puțin o dată la 7 zile
Revine la $\geq 50 \times 10^9/l$	Reluarea administrării de lenalidomidă la nivelul de doză imediat inferior (nivelul de doză -2; -3). Nu administrați doze sub nivelul de doză -3.

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

Atunci când NAN	Acțiune terapeutică recomandată ^a
<p>Scade la $<1,0 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 7 zile sau Scade la $<1,0 \times 10^9/l$ cu febră asociată (temperatură corporală $\geq 38,5^\circ C$) sau Scade la $<0,5 \times 10^9/l$</p>	<p>Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea hemoleucogramei complete cel puțin o dată la 7 zile</p>
<p>Revine la $\geq 1,0 \times 10^9/l$</p>	<p>Reluarea administrării de lenalidomidă la nivelul de doză imediat inferior (nivel de doză -1)</p>
<p>Pentru fiecare scădere ulterioară sub $1,0 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 7 zile sau scădere la $<1,0 \times 10^9/l$ cu febră asociată (temperatură corporală $\geq 38,5^\circ C$) sau scădere la $<0,5 \times 10^9/l$</p>	<p>Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea hemoleucogramei complete cel puțin o dată la 7 zile</p>
<p>Revine la $\geq 1,0 \times 10^9/l$</p>	<p>Reluarea administrării de lenalidomidă la nivelul de doză imediat inferior (nivelul de doză -2; -3). Nu administrați doze sub nivelul de doză -3</p>

^a La latitudinea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se va adăuga G-CSF

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 ghidurilor instituționale) și trebuie să fie bine hidratați (pe cale orală) în timpul primei săptămâni a primului ciclu sau pentru o perioadă mai lungă de timp, dacă este indicat din punct de vedere clinic. Pentru monitorizarea SLT, pacienților trebuie să li se recolteze săptămânal sânge pentru bateria de teste de biochimie în timpul primului ciclu și după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Lenalidomida poate fi continuată (doză de întreținere) la pacienții cu SLT de laborator sau SLT clinic de gradul 1, ori la latitudinea medicului, se poate reduce doza cu un nivel și se poate continua lenalidomida. Trebuie să se pună la dispoziție hidratare intravenoasă puternică și tratament medical corespunzător, conform standardului de îngrijire local, până la corectarea anomaliilor electrolitice. Tratamentul cu rasburicază poate fi necesar pentru a reduce hiperuricemia. Spitalizarea pacientului se va face la latitudinea medicului.

La pacienții cu SLT clinic de gradul 2 până la 4, se va întrerupe administrarea de lenalidomidă și se va recolta sânge pentru bateria de teste de biochimie săptămânal sau după cum este indicat din punct de vedere clinic. Trebuie să se pună la dispoziție hidratare intravenoasă puternică și tratament medical corespunzător, conform standardului de îngrijire local, până la corectarea anomaliilor electrolitice.

Tratamentul cu rasburicază și spitalizarea se vor face la latitudinea medicului. Când SLT este rezolvat la gradul 0, se va relua administrarea de lenalidomidă la nivelul de doză imediat inferior, la latitudinea medicului (vezi pct. 4.4).

Reacție de exacerbare tumorală

La latitudinea medicului, lenalidomida poate fi continuată la pacienții cu reacție de exacerbare tumorală (RET) de gradul 1 sau 2, fără întreruperi sau modificări. La latitudinea medicului, se poate administra tratament cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizi cu administrare pe durată limitată și/sau analgezice narcotice. La pacienții cu RET de gradul 3 sau 4, se va întrerupe tratamentul cu lenalidomidă și se va începe terapia cu AINS, corticosteroizi și/sau analgezice narcotice. Când RET se rezolvă la \leq gradul 1, se va relua administrarea de lenalidomidă la același nivel de doză pentru 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 terapeutice

Pentru alte toxicități de gradul 3 sau 4 considerate a avea legătură cu lenalidomida, tratamentul trebuie oprit și reluat numai la nivelul de doză imediat inferior și numai atunci când toxicitatea s-a rezolvat la \leq gradul 2, la latitudinea medicului.

În caz de erupție cutanată tranzitorie de gradul 2 sau 3, trebuie luată în considerare întreruperea sau încetarea administrării de lenalidomidă. Administrarea lenalidomidei trebuie încetată în caz de angioedem, reacție anafilactică, erupție cutanată tranzitorie de gradul 4, erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și nu trebuie reluată după încetarea administrării din cauza acestor reacții.

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți

Lenalidomidă Terapie nu trebuie să se utilizeze la copii și adolescenți de la naștere și până la vârsta sub 18 ani din cauza preocupărilor cu privire 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 pacienți cu mielom multiplu cu vârsta de până la 91 de ani, la pacienți cu sindroame mielodisplazice cu vârsta de până la 95 de 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 sunt mai probabil să prezinte funcție renală scăzută, este necesară prudență în ceea ce privește alegerea dozei și poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

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

Pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat cu vârsta de 75 de ani și peste trebuie evaluați cu atenție înainte de a se avea în vedere tratamentul (vezi pct. 4.4).

Pentru pacienții cu vârsta peste 75 de ani tratați cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă, doza inițială de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 de zile.

Nu se fac recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 75 ani care sunt tratați cu lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison.

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat cu vârsta de 75 de ani și peste cărora li se administrează lenalidomidă, a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse grave și a reacțiilor adverse care au dus la încetarea tratamentului.

Terapia asociată cu lenalidomidă a fost mai puțin tolerată la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat cu vârsta peste 75 de ani, comparativ cu populația mai tânără. Acești pacienți au încetat tratamentul mai frecvent din cauza intoleranței (evenimente adverse de gradul 3 sau 4 și evenimente adverse grave), comparativ cu pacienții cu vârsta < 75 de ani.

Mielom multiplu: pacienți cu cel puțin un tratament anterior

Procentul pacienților cu mielom multiplu cu vârsta de 65 de ani sau peste nu a fost semnificativ diferit între grupurile cu lenalidomidă/dexametazonă și placebo/dexametazonă. Nu s-au observat diferențe globale în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între acești pacienți și pacienții mai tineri, dar nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unele persoane mai în vârstă.

Sindroame mielodisplazice

La pacienții cu sindroame mielodisplazice tratați cu lenalidomidă nu a fost observată nicio diferență globală în ceea ce privește siguranța și eficacitatea între pacienții cu vârsta peste 65 de ani și pacienții mai tineri.

Limfom cu celule de manta

La pacienții cu limfom cu celule de manta tratați cu lenalidomidă nu a fost observată nicio diferență globală în ceea ce privește siguranța și eficacitatea între pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste și pacienții cu vârsta sub 65 de ani.

Limfom folicular

La pacienții cu limfom folicular tratați cu lenalidomidă în asociere cu rituximab, rata globală de evenimente adverse este similară în rândul pacienților cu vârsta de 65 de ani sau peste, comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani. Nu s-au observat diferențe globale în ceea ce privește eficacitatea între cele două grupuri de vârstă.

- Pacienți cu insuficiență renală

Lenalidomida este excretată în principal prin rinichi; la pacienții cu grade mai ridicate de insuficiență renală toleranța la tratament poate fi afectată (vezi pct. 4.4). Trebuie acționat cu prudență la alegerea dozei și monitorizarea funcției renale.

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

Următoarele ajustări ale dozei se recomandă la începerea tratamentului și pe parcursul tratamentului la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Nu există studii de fază 3 care să ofere experiență cu boala renală în stadiu terminal (BRST) ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, care necesită dializă).

Mielom multiplu

Funcție renală (Cl_{Cr})	Ajustarea dozei
Insuficiență renală moderată ($30 \leq Cl_{Cr} < 50$ ml/min)	10 mg o dată pe zi ¹
Insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, care nu necesită dializă)	7,5 mg o dată pe zi ² 15 mg o dată la două zile
Boală renală în stadiu terminal (BRST) $Cl_{Cr} < 30$ ml/min, care necesită dializă)	5 mg o dată pe zi. Dacă se efectuează dializă, doza trebuie administrată după finalizarea dializei.

¹ Doza poate fi crescută la 15 mg o dată pe zi după 2 cicluri dacă pacientul nu răspunde la tratament și tolerează tratamentul ² În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

Sindroame mielodisplazice

Funcție renală (Cl_{Cr})	Ajustarea dozei	
Insuficiență renală moderată ($30 \leq Cl_{Cr} < 50$ ml/min)	Doză inițială	5 mg o dată pe zi (zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
	Nivel de doză -1*	2.5 mg o dată pe zi (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
	Nivel de doză -2*	2.5 mg o dată la două zile (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
Insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, care nu necesită dializă)	Doză inițială	2.5 mg o dată pe zi (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
	Nivel de doză -1*	2.5 mg o dată la două zile (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
	Nivel de doză -2*	2.5 mg de două ori pe săptămână (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
Boală renală în stadiu terminal (BRST) ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, care necesită dializă) În zilele în care se efectuează dializă, doza trebuie administrată după dializă.	Doză inițială	2.5 mg o dată pe zi (zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
	Nivel de doză -1*	2.5 mg o dată la două zile (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
	Nivel de doză -2*	2.5 mg de două ori pe săptămână (zilele 1 până la 28 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)

*Etapă recomandată de reducere a dozei în timpul tratamentului și reluarea tratamentului în cadrul abordării terapeutice în caz de neutropenie sau trombocitopenie de gradul 3 sau 4 sau alte toxicități de grad 3 sau 4 considerate a fi legate de lenalidomidă, așa cum este descris mai sus.

Limfom cu celule de manta

Funcție renală (Cl _{Cr})	Ajustarea dozei (zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
Insuficiență renală moderată ($30 \leq Cl_{Cr} < 50$ ml/min)	10 mg o dată pe zi ¹
Insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, care nu necesită dializă)	7,5 mg o dată pe zi ² 15 mg o dată la două zile
Boală renală în stadiu terminal (BRST) ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, care necesită dializă)	5 mg o dată pe zi. În zilele în care se efectuează dializă, doza trebuie administrată după dializă.

¹ Doza poate fi crescută la 15 mg o dată pe zi după 2 cicluri dacă pacientul nu răspunde la tratament și tolerează tratamentul

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

Limfom folicular

Funcție renală (Cl _{Cr})	Ajustarea dozei (zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
Insuficiență renală moderată ($30 \leq Cl_{Cr} < 60$ ml/min)	10 mg o dată pe zi ^{1, 2}
Insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, care nu necesită dializă)	5 mg o dată pe zi
Boală renală în stadiu terminal (BRST) ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min, care necesită dializă)	5 mg o dată pe zi. În zilele în care se efectuează dializă, doza trebuie administrată după dializă

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

² Pentru pacienții cu o doză inițială de 10 mg, în cazul unei reduceri a dozei pentru gestionarea netropeniei sau trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 ori a altor toxicități de gradul 3 sau 4, considerate a avea legătură cu lenalidomida, nu administrați doze sub 5 mg o dată la două zile sau 2,5 mg o dată pe zi.

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

- Pacienți cu insuficiență hepatică

Lenalidomida nu a fost studiată în mod formal la pacienții cu insuficiență hepatică și nu există recomandări specifice privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Lenalidomidă Terapie capsule se administrează pe cale orală, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, în zilele programate. Capsulele nu trebuie deschise, sparte sau mestecate. Capsulele trebuie înghițite întregi, preferabil cu apă, cu sau fără alimente.

Se recomandă să apăsați 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 la vârsta fertilă, mai puțin dacă toate condițiile din Programul de prevenire a sarcinii sunt îndeplinite (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 începerea tratamentului, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului corespunzător.

Atenționare privind sarcina

Lenalidomida este înrudită structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efect teratogen cunoscut la om, care cauzează malformații congenitale severe, care pun viața în pericol. La maimuțe, lenalidomida a produs malformații similare cu cele descrise în asociere cu talidomida (vezi pct. 4.6 și 5.3). Dacă lenalidomida este administrată în timpul sarcinii, se preconizează un efect teratogen al lenalidomidei la om.

Condițiile din Programul de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite pentru toți pacienții, cu excepția cazului în care există dovezi fiabile cu privire la faptul că pacienta nu se află la vârsta fertilă.

Criterii pentru femeii care nu se află la vârsta fertilă

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

- Are vârsta ≥ 50 ani și este amenoreică în mod natural de ≥ 1 an (amenoreea apărută după tratamentul anti-tumoral sau în timpul alăptării nu exclude potențialul fertil).
- Insuficiență ovariană prematură confirmată de către un ginecolog specialist
- Salpingo-ooforectomie bilaterală sau histerectomie efectuate anterior
- Genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

Consiliere

Pentru femeile aflate la vârsta fertilă, lenalidomida este contraindicată, cu excepția cazului în care toate criteriile următoare sunt îndeplinite:

- Femeia înțelege riscul teratogen preconizat pentru făt
- Femeia înțelege că este necesară utilizarea unei metode contraceptive eficiente, fără întrerupere, începând cu cel puțin 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după sfârșitul tratamentului
- Chiar dacă o femeie aflată la vârsta fertilă are amenoree, aceasta trebuie să respecte toate sfaturile privind contracepția eficientă
- Femeia trebuie să fie capabilă să respecte măsurile contraceptive eficiente
- Femeia este informată și înțelege consecințele potențiale ale sarcinii și necesitatea de a se consulta rapid cu medicul dacă există un risc de sarcină
- Femeia înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat ce lenalidomida este eliberată după un test de sarcină negativ
- Femeia înțelege necesitatea testelor de sarcină și acceptă să efectueze teste de sarcină cel puțin o dată la 4 săptămâni, cu excepția unei ligaturi tubare confirmate
- Femeia confirmă că înțelege pericolele și precauțiile necesare asociate cu utilizarea lenalidomidei.

Pentru pacienții de sex masculin care iau lenalidomidă, datele farmacocinetice au demonstrat că lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantități extrem de mici și este nedetectabilă în sperma umană la 3 zile după încetarea administrării substanței la un subiect sănătos (vezi pct. 5.2). Ca măsură de precauție și luând în considerare populațiile speciale, care au un timp de eliminare prelungit, cum ar fi în cazul insuficienței renale, toți pacienții de sex masculin care iau lenalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- Să înțeleagă riscul teratogen preconizat dacă întrețin raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau o femeie aflată la vârsta fertilă

- Să înțeleagă necesitatea de a utiliza un prezervativ dacă întrețin raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau o femeie aflată la vârsta fertilă care nu utilizează contracepție eficace (chiar dacă bărbatul a efectuat o vasectomie), în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea administrării dozelor și/sau încetarea tratamentului.
- Să înțeleagă că, dacă partenera rămâne gravidă în timp ce el ia Lenalidomidă Terapie sau la scurt timp după ce a încetat să ia Lenalidomidă Terapie, bărbatul trebuie să informeze imediat medicul curant și să se recomande ca partenera să fie trimisă la un medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și consiliere.

Medicul curant trebuie să se asigure că în cazul femeilor aflate la vârsta fertilă:

- Pacienta respectă condițiile din Programul de prevenire a sarcinii, inclusiv confirmarea faptului că are o capacitate de înțelegere adecvată
- Pacienta confirmă că a înțeles condițiile de mai sus.

Contraceptia

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă de contracepție eficace timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după tratamentul cu lenalidomidă și chiar și în cazul întreruperii administrării dozelor, mai puțin dacă pacienta se angajează să respecte abținerea absolută și continuă, fapt confirmat în fiecare lună. Dacă nu folosește deja o metodă de contracepție eficace, pacienta trebuie trimisă la un profesionist din domeniul sănătății cu instruire adecvată pentru a fi consiliată din punct de vedere al contracepției și a putea începe astfel contracepția.

Următoarele sunt exemple de metode de contracepție adecvate:

- Implant
- Sistem intrauterin (SIU) cu eliberare de levonorgestrel
- Acetat de medroxiprogesteron depot
- Sterilizare tubară
- Raport sexual numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două spermograme negative
- Pilule care inhibă ovulația numai cu progesteron (adică, desogestrel)

Din cauza riscului crescut de tromboembolie venoasă la pacienții cu mielom multiplu care iau lenalidomidă în terapie asociată și, într-o mai mică măsură, la pacienții cu mielom multiplu, cu sindroame mielodisplazice și la pacienții cu limfom cu celule de manta care iau lenalidomidă în monoterapie, pilulele contraceptive orale combinate nu sunt recomandate (vezi și pct. 4.5). Dacă o pacientă utilizează în prezent contracepția orală combinată, aceasta trebuie să treacă la una dintre metodele eficace menționate mai sus. Riscul de tromboembolie venoasă continuă timp de 4-6 săptămâni după încetarea contracepției orale combinate. Eficacitatea steroizilor contraceptivi poate fi redusă în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă (vezi pct. 4.5).

Implanturile și sistemele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel sunt asociate cu o creștere a riscului de infecție la momentul introducerii și cu sângerare vaginală neregulată. Antibioticele profilactice trebuie evaluate cu atenție deosebită la pacientele cu neutropenie.

În general, dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt recomandate din cauza riscurilor potențiale de infecție la momentul introducerii și de hemoragie menstruală, care pot compromite pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

Testul de sarcină

Conform practicii locale, pentru femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să se efectueze teste de sarcină supravegheate medical cu o sensibilitate minimă de 25 mUI/ml, după cum se explică mai jos. Această cerință include femeile aflate la vârsta fertilă care practică abținerea absolută și continuă. În mod ideal, testul de

sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului au loc în aceeași zi. Eliberarea lenalidomidei pentru femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă loc în decurs de 7 zile de la prescriere.

Înainte de începerea tratamentului

Un test de sarcină supravegheat medical trebuie să se efectueze în timpul consultației, când lenalidomida este prescrisă sau în cele 3 zile dinaintea vizitei de prescriere, odată ce pacienta a utilizat contracepția eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni. Testul trebuie să asigure faptul că pacienta nu este gravidă când începe tratamentul cu lenalidomidă.

Urmărire și sfârșitul tratamentului

Un test de sarcină supravegheat medical trebuie să se efectueze din nou cel puțin o dată la 4 săptămâni, inclusiv cel puțin la 4 săptămâni după sfârșitul tratamentului, cu excepția cazului sterilizării tubare confirmate. Aceste teste de sarcină trebuie efectuate în ziua vizitei de prescriere sau în cele 3 zile dinaintea vizitei de prescriere.

Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest produs niciunei alte persoane și să returneze orice capsule neutilizate farmacistului la încheierea tratamentului, pentru eliminarea în condiții de siguranță.

Pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv pe durata întreruperii administrării dozelor) sau timp de cel puțin 7 zile după încetarea administrării lenalidomidei. Profesioniștii din domeniul sănătății și îngrijitorii trebuie să poarte mănuși de unică folosință când manipulează blisterul sau capsula. Femeile gravide sau care cred că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 6.6).

Materiale educative, restricții de prescriere și eliberare

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fetală la lenalidomidă, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza materiale educative profesioniștilor din domeniul sănătății pentru a întări atenționările cu privire la teratogenitatea preconizată a lenalidomidei, pentru a oferi sfaturi cu privire la contracepție înainte de începerea tratamentului și pentru a oferi îndrumări cu privire la necesitatea efectuării testelor de sarcină. Medicul curant trebuie să informeze pacienții cu privire la riscul teratogen preconizat și măsurile stricte de prevenire a sarcinii, așa cum sunt specificate în Programul de prevenire a sarcinii, și să furnizeze pacienților broșura educativă adecvată pentru pacient, cardul pentru pacient și/sau instrumentul 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, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului au loc în aceeași zi.

Eliberarea lenalidomidei pentru femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă loc în decurs de 7 zile de la prescriere și după obținerea unui rezultat negativ la testul de sarcină supravegheat medical. Prescrierile pentru femeile aflate la vârsta fertilă pot fi pentru o durată de tratament maximă de 4 săptămâni, conform schemelor de dozare corespunzătoare indicațiilor aprobate (vezi pct. 4.2), iar prescrierile pentru toți ceilalți pacienți pot fi pentru o durată de tratament maximă de 12 săptămâni.

Alte atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infarct miocardic

Infarctul miocardic a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă, în special la cei cu factori de risc cunoscuți și în primele 12 luni, atunci când este utilizată în asociere cu dexametazona. Pacienții cu factori de risc cunoscuți – inclusiv tromboză în antecedente – trebuie monitorizați cu atenție și trebuie luate măsuri pentru a încerca reducerea la minimum a tuturor factorilor de risc modificabili (de exemplu, fumat, hipertensiune arterială, hiperlipidemie).

Evenimente tromboembolice venoase și arteriale

La pacienții cu mielom multiplu, asocierea de lenalidomidă și dexametazonă este asociată cu un risc crescut de tromboembolie venoasă (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară). Riscul de tromboembolie venoasă a fost observat într-o mai mică măsură în cazul lenalidomidei administrate în asociere cu melfalan și prednison.

La pacienții cu mielom multiplu, cu sindroame mielodisplazice și la pacienții cu limfom cu celule de manta tratamentul cu lenalidomidă în monoterapie a fost asociat cu un risc mai mic de tromboembolie venoasă (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) decât la pacienții cu mielom multiplu tratați cu lenalidomidă în terapie asociată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

La pacienții cu mielom multiplu, asocierea de lenalidomidă și dexametazonă este corelată cu un risc crescut de tromboembolie arterială (predominant infarct miocardic și eveniment cerebrovascular) și a fost observată într-o mai mică măsură în cazul lenalidomidei administrate în asociere cu melfalan și prednison. Riscul de tromboembolie arterială este mai mic la pacienții cu mielom multiplu tratați cu lenalidomidă în monoterapie comparativ cu pacienții cu mielom multiplu tratați cu lenalidomidă în terapie asociată.

În consecință, pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie – inclusiv tromboză anterioară – trebuie monitorizați îndeaproape. Se vor lua măsuri pentru reducerea la minim a factorilor de risc care pot fi modificați (de exemplu, fumat, hipertensiune arterială, dislipidemie). Administrarea concomitentă de agenți eritropoietici sau antecedentele de evenimente tromboembolice pot crește, de asemenea, riscul trombotic la acești pacienți. Prin urmare, agenții eritropoietici sau alți agenți care pot crește riscul de tromboză, cum ar fi terapia de substituție hormonală, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă cu dexametazonă. O concentrație a hemoglobinei peste 12 g/dl ar trebui să ducă la încetarea tratamentului cu agenții eritropoietici.

Se recomandă ca pacienții și medicii să fie atenți la semnele și simptomele de tromboembolie. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă prezintă simptome precum dificultăți de respirație, dureri în piept, umflare a brațelor sau a picioarelor. Trebuie recomandate medicamente antitrombotice profilactice, în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentari. Decizia privind măsurile antitrombotice profilactice trebuie luată după evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți individuali ai pacientului.

Dacă pacientul manifestă evenimente tromboembolice, tratamentul trebuie încetat și terapia anticoagulantă standard trebuie începută. Odată ce pacientul a fost stabilizat pe tratamentul anticoagulant și orice complicații ale evenimentului tromboembolic au fost gestionate, tratamentul cu lenalidomidă poate fi reluat cu doza originală, în funcție de evaluarea beneficiu-risc. Pacientul trebuie să continue terapia anticoagulantă în timpul ciclului de tratament cu lenalidomidă.

Hipertensiune pulmonară

Au fost raportate cazuri de hipertensiune pulmonară, unele dintre acestea letale, la pacienții tratați cu lenalidomidă. Pacienții trebuie evaluați pentru depistarea semnelor și simptomelor de boală cardiopulmonară preexistentă, înainte de începerea și pe durata tratamentului cu lenalidomidă.

Neutropenie și trombocitopenie

Toxicități majore care limitează doza de lenalidomidă includ neutropenie și trombocitopenie. La momentul inițial, în fiecare săptămână în primele 8 săptămâni de tratament cu lenalidomidă și lunar după aceea trebuie să se efectueze o hemoleucogramă completă cu formulă leucocitară și test diferențial, o analiză pentru măsurarea numărului de trombocite și o analiză a hematocritului, pentru monitorizarea eventualelor citopenii. La pacienții cu limfom cu celule de manta, schema de monitorizare trebuie să includă monitorizarea la interval de 2 săptămâni în ciclurile 3 și 4 și la începutul fiecărui ciclu ulterior. În limfomul folicular, schema de monitorizare trebuie să fie săptămânală în primele 3 săptămâni ale ciclului 1 (28 de zile), la fiecare 2 săptămâni în timpul ciclurilor 2 până la 4, și apoi la începutul fiecărui ciclu ulterior. Poate fi necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere în gestionarea pacientului.

Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze cu promptitudine episoadele febrile.

Pacienții și medicii sunt sfătuiți să fie atenți la semnele și simptomele de sângerare, inclusiv peteșii și epistaxis, în special la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente susceptibile să inducă sângerări (vezi pct. 4.8, Tulburări hemoragice).

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

- Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți care au efectuat TACS, tratați cu lenalidomidă de întreținere

Reacțiile adverse din cadrul CALGB 100104 au inclus evenimente raportate după doze mari de melfalan și TACS (DMM/TACS), precum și evenimente din perioada tratamentului de întreținere. O a doua analiză a identificat evenimente care au avut loc după începerea tratamentului de întreținere. În IFM 2005-02, reacțiile adverse au fost numai din perioada tratamentului de întreținere.

În general, neutropenia de gradul 4 a fost observată cu o frecvență mai mare în brațele de întreținere cu lenalidomidă, comparativ cu brațele de întreținere cu placebo, în cele 2 studii care au evaluat întreținerea cu lenalidomidă la pacienții cu MMND care au efectuat TACS (32,1% față de 26,7% [16,1% față de 1,8% după începutul tratamentului de întreținere] în CALGB 100104 și, respectiv, 16,4% față de 0,7% în IFM 2005-02). EA de neutropenie determinate de tratament, care au dus la încetarea administrării de lenalidomidă, au fost raportate la 2,2% dintre pacienții din CALGB 100104 și, respectiv, 2,4% dintre pacienții din IFM 2005-02. Neutropenia febrilă de gradul 4 a fost raportată la frecvențe similare în brațele de întreținere cu lenalidomidă, comparativ cu brațele de întreținere cu placebo, în ambele 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). Pacienții trebuie sfătuiți 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 mare în brațele de întreținere cu lenalidomidă, comparativ cu brațele de întreținere cu placebo, în studiile care au evaluat întreținerea cu lenalidomidă la pacienții cu MMND care au efectuat TACS (37,5% față de 30,3% [17,9% față de 4,1% după începutul tratamentului de întreținere] în CALGB 100104 și, respectiv, 13,0% față de 2,9% în IFM 2005-02). Pacienții și medicii sunt sfătuiți să fie atenți la semnele și simptomele de sângerare, inclusiv peteșii și epistaxis, în special la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente susceptibile să inducă sângerări (vezi pct. 4.8, Tulburări hemoragice).

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

Neutropenia de gradul 4 a fost observată cu o frecvență mai scăzută în brațul de tratament cu lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă (RVd) comparativ cu brațul 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 brațele de tratament cu RVd și Rd (0,0% față de 0,4%). Pacienții trebuie sfătuiți 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 brațul de tratament cu RVd comparativ cu brațul 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 doze mici de dexametazonă

Neutropenia de gradul 4 a fost observată în brațele de tratament cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă într-o mai mică măsură decât în brațul comparator (8,5% în Rd [tratament continuu] și Rd18 [tratament pentru 18 cicluri de patru săptămâni], comparativ cu 15% în brațul cu

melfalan/prednison/thalidomidă, vezi pct. 4.8). Episoadele de neutropenie febrilă de gradul 4 au fost în concordanță cu brațul comparativ (0,6% la pacienții tratați cu lenalidomidă / dexametazonă Rd și Rd18, comparativ cu 0,7% din brațul melfalan / prednison / thalidomidă, vezi pct. 4.8).

Trombocitopenia de gradul 3 sau 4 a fost observată cu o frecvență mai mică în brațul de tratament cu Rd și Rd18, comparativ cu brațul de tratament comparator (8,1% față de 11,1%).

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

Asocierea de lenalidomidă cu melfalan și prednison în studiile clinice la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat este corelată cu o incidență mai mare a neutropeniei de gradul 4 (34,1% la pacienții tratați în brațul cu melfalan, prednison și lenalidomidă urmate de lenalidomidă [MPR + R] și melfalan, prednison și lenalidomidă urmate 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 rar (1,7% la pacienții tratați cu MPR+R/MPR+p, comparativ cu 0,0% la pacienții tratați cu MPp+p; vezi pct. 4.8).

Asocierea de lenalidomidă cu melfalan și prednison la pacienții cu mielom multiplu este corelată cu o incidență mai mare 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

Asocierea de lenalidomidă cu dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin un tratament anterior este corelată cu o incidență mai mare a neutropeniei de gradul 4 (5,1% la pacienții tratați cu lenalidomidă/ dexametazonă, comparativ cu 0,6% la pacienții tratați cu placebo/dexametazonă; vezi pct. 4.8). Episoadele de neutropenie febrilă de gradul 4 au fost observate rar (0,6% la pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 0,0% la pacienții tratați cu placebo/dexametazonă; vezi pct. 4.8).

Asocierea de lenalidomidă cu dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu este corelată cu o incidență mai mare a trombocitopeniei de gradul 3 și gradul 4 (9,9% și, respectiv, 1,4% la pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 2,3% și 0,0% la pacienții tratați cu placebo/dexametazonă; vezi pct. 4.8).

- Sindroame mielodisplazice
Tratamentul cu lenalidomidă la pacienții cu sindroame mielodisplazice este asociat cu o incidență mai mare a neutropeniei și trombocitopeniei de gradul 3 și 4, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.8).
- Limfomul cu celule de manta
Tratamentul cu lenalidomidă la pacienții cu limfom cu celule de manta este asociat cu o incidență mai mare a neutropeniei de gradul 3 și 4, comparativ cu pacienții din brațul de control (vezi pct. 4.8).
- Limfom folicular
Asocierea de lenalidomidă cu rituximab la pacienții cu limfom folicular este corelată cu o incidență mai mare a neutropeniei de gradul 3 sau 4, comparativ cu pacienții din brațul cu placebo/rituximab. Neutropenia febrilă și trombocitopenia de gradul 3 sau 4 au fost observate mai frecvent în brațul cu lenalidomidă/rituximab (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni tiroidiene

Au fost raportate cazuri de hipotiroidism și cazuri de hipertiroidism. Se recomandă controlul optim al afecțiunilor comorbide care influențează funcția tiroidiană înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea inițială și continuă a funcției tiroidiene.

Neuropatie periferică

Lenalidomida este înrudită structural cu talidomida, despre care este cunoscut faptul că induce neuropatie periferică severă. Nu s-a observat nicio creștere a incidenței 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.

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

Reacție de exacerbare tumorală și sindrom de liză tumorală

Deoarece lenalidomida are acțiuni anti-neoplazică, pot apărea complicații ale sindromului de liză tumorală (SLT). Au fost raportate cazuri de SLT și de reacție de exacerbare tumorală (RET), inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.8). Pacienții cu risc de SLT și RET sunt cei cu încărcare tumorală mare înainte de tratament. Se recomandă precauție la începerea terapiei cu lenalidomidă la acești pacienți. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape, în special în timpul primului ciclu sau în caz de creștere a dozei și trebuie luate măsurile de precauție adecvate.

- Limfom cu celule de manta

Se recomandă monitorizarea atentă și evaluarea pentru RET. Pacienții cu Indice de prognostic internațional (IPI) crescut la momentul diagnosticării sau cu încărcătură tumorală (cel puțin o leziune care are ≥ 7 cm în diametrul cel mai lung) la momentul inițial pot fi expuși riscului de RET. Exacerbarea tumorală poate mima progresia bolii (PB). Pacienții din studiile MCL-002 și MCL-001 care au prezentat RET de gradul 1 și 2 au fost tratați cu corticosteroizi, AINS și/sau analgezice narcotice pentru abordarea terapeutică a simptomelor de RET. Decizia de a lua măsuri terapeutice pentru RET trebuie luată după o evaluare clinică atentă a fiecărui pacient în parte (vezi pct. 4.2 și 4.8).

- Limfom folicular

Se recomandă monitorizarea atentă și evaluarea pentru RET. Exacerbarea tumorală poate mima progresia bolii. Pacienții care au prezentat RET de gradul 1 și 2 au fost tratați cu corticosteroizi, AINS și/sau analgezice narcotice pentru abordarea terapeutică a simptomelor de RET. Decizia de a lua măsuri terapeutice pentru RET trebuie luată după o evaluare clinică atentă a fiecărui pacient în parte (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Se recomandă monitorizarea atentă și evaluarea pentru SLT. Pacienții trebuie să fie bine hidratați și să li se administreze profilaxie pentru SLT, în plus față de recoltarea săptămânală de sânge pentru bateriile de teste biochimice în timpul primului ciclu sau mai mult, 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 o încărcătură tumorală mare, dacă există alte alternative de tratament disponibile.

Deces prematur

În studiul MCL-002 a existat în general o creștere aparentă a deceselor premature (în decurs de 20 de săptămâni). Pacienții cu încărcătură tumorală mare la momentul inițial prezintă un risc crescut de deces prematur, au existat 16/81 (20%) decese premature în brațul de tratament cu lenalidomidă și 2/28 (7%) decese premature în brațul de control. În 52 de săptămâni, cifrele corespunzătoare au fost 32/81 (40%) și 6/28 (21%) (vezi pct. 5.1).

Evenimente adverse

În studiul MCL-002, în timpul ciclului de tratament 1, 11/81 (14%) pacienți cu încărcătură tumorală mare au fost retrași de la terapie în brațul de tratament cu lenalidomidă, față de 1/28 (4%) din brațul de control. Principalul motiv pentru întreruperea tratamentului pentru pacienții cu încărcătură tumorală mare în timpul ciclului 1 de terapie în brațul de tratament cu lenalidomidă au fost evenimentele adverse, 7/11 (64%). Pacienții cu încărcătură tumorală mare trebuie, prin urmare, monitorizați îndeaproape pentru reacții adverse (vezi pct. 4.8), inclusiv semne de reacție de exacerbare tumorală (RET). Vă rugăm să consultați secțiunea 4.2 pentru ajustări ale dozei pentru RET. Încărcătura tumorală mare a fost definită ca cel puțin o leziune ≥ 5 cm în diametru sau 3 leziuni ≥ 3 cm.

Reacții alergice și reacții cutanate severe

La pacienții tratați cu lenalidomidă au fost raportate cazuri de reacții alergice, inclusiv angioedem, reacție anafilactică și reacții cutanate severe, inclusiv SSJ, NET și RMESS (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestor reacții de către medicul curant și trebuie să li se recomande să solicite imediat asistență medicală în cazul în care dezvoltă aceste simptome. Administrarea lenalidomidei trebuie încetată în caz de angioedem, reacție anafilactică, erupție cutanată tranzitorie exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, NET sau RMESS și nu trebuie reluată după încetarea administrării din cauza acestor reacții. Întreruperea sau încetarea tratamentului cu lenalidomidă trebuie luată în considerare și pentru alte forme de reacție cutanată, în funcție de severitate. Pacienții care au avut reacții alergice anterioare în timp ce au fost tratați cu thalidomidă trebuie monitorizați îndeaproape, deoarece în literatura de specialitate a fost raportată o posibilă reacție încrucișată între lenalidomidă și talidomidă. Pacienților cu antecedente de erupții cutanate tranzitorii severe asociate cu tratamentul cu thalidomidă nu trebuie să li se administreze lenalidomidă.

Intoleranță la lactoză

Lenalidomidă Terapie capsule conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Tumori maligne primare suplimentare

O creștere a incidenței tumorilor maligne primare suplimentare (TMPS) a fost observată în studiile clinice la pacienții tratați cu mielom tratați anterior, cărora li s-a administrat lenalidomidă/dexametazonă (3,98 la 100 persoane-ani), comparativ cu subiecții din grupul de control (1,38 la 100 persoane-ani). TMPS neinvazive au inclus cancerul de piele cu celule bazale sau cu celule scuamoase. Majoritatea TMPS invazive au fost formațiuni tumorale solide.

În studiile clinice desfășurate la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat care nu sunt eligibili pentru transplant, a fost observată o creștere de 4,9 ori a ratei de incidență a TMPS hematologice (cazuri de LMA, SMD) la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison până la progresie (1,75 la 100 persoane-ani), comparativ cu melfalan în asociere cu prednison (0,36 la 100 persoane-ani).

O creștere de 2,12 ori a ratei de incidență a TMPS cu tumori solide a fost observată 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 progresie sau timp de 18 luni, rata incidenței TMPS hematologice (0,16 la 100 persoane-ani) nu a crescut, comparativ cu thalidomida în asociere cu melfalan și prednison (0,79 la 100 persoane-ani).

O creștere de 1,3 ori a ratei de incidență a TMPS cu tumori solide a fost observată 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 diagnosticați 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 a fost de 0,21 – 1,04 per 100 persoane-ani.

Riscul crescut de tulburări maligne primare secundare asociate cu lenalidomida este relevant și în contextul MMND după transplantul de celule stem. Deși acest risc nu este încă pe deplin caracterizat, trebuie avut în vedere atunci când se ia în considerare și se utilizează Lenalidomidă Terapie în acest context.

Rata de incidență a tulburărilor maligne hematologice, în special a tulburărilor maligne LMA, SMD și a celulelor B (inclusiv limfomul Hodgkin), a fost de 1,31 la 100 persoane-ani pentru brațele de tratament cu lenalidomidă și de 0,58 la 100 persoane-ani pentru brațele de tratament cu placebo (1,02 la 100 persoane-ani pentru pacienții expuși la lenalidomidă după TACS și 0,60 la 100 persoane-ani pentru pacienții care nu au fost expuși la lenalidomidă după TACS). Rata de incidență a TMPS solide a fost de 1,36 la 100 persoane-ani pentru brațele de tratament cu lenalidomidă și de 1,05 la 100 persoane-ani pentru brațele de tratament cu placebo (1,26 la 100 persoane-ani pentru pacienții expuși la lenalidomidă după TACS și 0,60 la 100 persoane-ani pentru pacienții care nu au fost expuși la lenalidomidă după TACS).

Riscul apariției de TMPS hematologice trebuie luat în considerare înainte de începerea tratamentului cu lenalidomidă, fie în asociere cu melfalan, fie imediat după doze mari de melfalan și TACS. Medicii trebuie să evalueze cu atenție pacienții înainte și în timpul tratamentului, utilizând evaluarea standard a cancerului pentru depistarea eventualelor TMPS și trebuie să instituie tratamentul, după cum este indicat.

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

- Cariotip

Variabilele inițiale, inclusiv citogenetica complexă, sunt asociate cu progresia către LMA la subiecții care sunt dependenți de transfuzii și cu anomalie Del (5q). Într-o analiză combinată a două studii clinice cu lenalidomidă în sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar-1, subiecții care au avut o citogenetică complexă au avut cel mai mare risc cumulativ estimat la 2 ani de progresie la LMA (38,6%). Rata de progresie estimată la 2 ani la LMA la pacienții cu o anomalie Del (5q) izolată 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 atunci când SMD este asociat cu Del (5q) și citogenetica complexă.

- Statusul TP53

O mutație TP53 este prezentă la 20 până la 25% dintre pacienții cu SMD Del 5q cu risc scăzut și este asociată cu un risc mai mare de progresie la leucemie 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), rata estimată de progresie la 2 ani la LMA a fost de 27,5 % la pacienții cu pozitivitate IHC-p53 (nivelul limită de 1% al colorației nucleare intense, folosind evaluarea imunohistochimică a proteinei p53 ca substituent pentru mutația TP53) și 3,6% la pacienții cu negativitate IHC-p53 (p=0,0038) (vezi pct. 4.8).

Progresia către alte neoplasme în limfomul cu celule de manta

În limfomul cu celule de manta, LMA, tumorile maligne cu limfocite B și cancerul de piele non-melanom (CPNM) reprezintă riscuri identificate.

Tumori maligne primare suplimentare în limfomul folicular

Într-un studiu privind limfomul non-Hodgkin indolent recidivant/refractor care a inclus pacienți cu limfom folicular, nu s-a observat creșterea riscului de TMPS în brațul de tratament cu lenalidomidă/rituximab, comparativ cu brațul de tratament cu placebo/rituximab. TMPS hematologice de LMA au apărut la 0,29 la 100 persoane-ani în brațul de tratament 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 plus solide (excluzând cancerule de piele non-melanom) a fost de 0,87 la 100 persoane-ani în brațul de tratament 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– 0,6 - 50,9 luni).

Cancerule cutanate non-melanom reprezintă riscuri identificate și cuprind carcinoamele cutanate cu celule scuamoase sau carcinoamele cu celule bazale.

Medicii trebuie să monitorizeze pacienții pentru eventualele TMPS. Trebuie luate în considerare atât beneficiul potențial al lenalidomidei, cât și riscul de TMPS atunci când se evaluează tratamentul cu lenalidomidă.

Tulburări hepatice

Insuficiența hepatică, inclusiv cazuri letale, a fost raportată la pacienții tratați cu lenalidomidă în terapia asociată: au fost raportate insuficiență hepatică acută, hepatită toxică, hepatită citolitică, hepatită colestatică și hepatită citolitică/colestatică mixtă. Mecanismele hepatotoxicității severe induse de medicamente rămân necunoscute deși, în unele cazuri, boala hepatică virală preexistentă, valorile crescute ale enzimelor hepatice la momentul inițial și, posibil, tratamentul cu antibiotice ar putea fi factori de risc.

Testele anormale ale funcției hepatice au fost raportate frecvent și au fost în general asimptomatice și reversibile la întreruperea administrării. Odată ce parametrii au revenit la valoarea inițială, poate fi luat în considerare tratamentul la o doză mai mică.

Lenalidomida se excretă pe cale renală. Este important să se ajusteze doza la pacienții cu insuficiență renală pentru a evita concentrațiile plasmatiche care pot crește riscul de reacții adverse hematologice sau de hepatotoxicitate mai severe. Se recomandă monitorizarea funcției hepatice, în special atunci când există antecedente de infecție hepatică virală concomitentă sau când lenalidomida este asociată cu medicamente despre care se cunoaște că se corelează cu disfuncția hepatică.

Infecție cu sau fără neutropenie

Pacienții cu mielom multiplu sunt predispuși să manifeste infecții, inclusiv pneumonie. O rată de incidență mai mare a infecțiilor a fost observată în cazul lenalidomidei asociate cu dexametazonă, comparativ cu MPT la pacienții cu MMND care nu sunt eligibili pentru transplant, și în cazul întreținerii cu lenalidomidă, comparativ cu placebo, la pacienții cu MMND care au efectuat TACS. Infecțiile de gradul ≥ 3 au apărut în contextul neutropeniei la mai puțin de o treime dintre pacienți. Pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru infecții trebuie monitorizați îndeaproape. Toți pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală la primul semn de infecție (de exemplu, tuse, febră etc.) permițând astfel un tratament precoce pentru a reduce severitatea.

Reactivare virală

Au fost raportate cazuri de reactivare virală la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă, inclusiv cazuri grave de reactivare a herpesului zoster sau a virusului hepatitei B (VHB).

Unele dintre cazurile de reactivare virală au avut evoluție letală.

Unele dintre cazurile de reactivare a herpesului zoster au dus la herpes zoster diseminat, herpes zoster meningitic sau herpes zoster oftalmic, necesitând întreruperea temporară sau încetarea definitivă a tratamentului cu lenalidomidă și un tratament antiviral adecvat.

Reactivarea hepatitei B a fost raportată rar la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă care au fost anterior infectați cu virusul hepatitei B (VHB). Unele dintre aceste cazuri au evoluat spre insuficiență hepatică acută, ducând la încetarea tratamentului cu lenalidomidă și un tratament antiviral adecvat. Trebuie să se stabilească statusul viral al hepatitei B înainte de începerea tratamentului cu lenalidomidă. Pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă consultarea unui medic specialist în

tratamentul hepatitei B. Trebuie procedat cu prudență în cazul administrării lenalidomidei la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv la pacienții care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

În asociere cu lenalidomida au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), inclusiv cazuri letale. LMP a fost raportată la câteva luni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu lenalidomidă. Cazurile au fost în general raportate la pacienții care au luat concomitent dexametazonă sau tratament anterior cu alte chimioterapii imunosupresoare. Medicii trebuie să monitorizeze pacienții la intervale regulate și să ia în considerare LMP în diagnosticul diferențial la pacienții cu semne și simptome neurologice, cognitive sau comportamentale nou apărute sau agravate. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să își informeze partenerul(a) sau îngrijitorii despre tratamentul lor, deoarece aceștia pot observa simptome pe care pacientul nu le ia la cunoștință.

Evaluarea pentru depistarea LMP trebuie să se bazeze pe examinarea neurologică, imagistica prin rezonanță magnetică a creierului și analiza lichidului cefalorahidian pentru ADN-ul virusului JC (VJC) prin reacția de polimerază în lanț (PCR) sau biopsia cerebrală cu testarea VJC. Un rezultat negativ la testul PCR pentru VJC nu exclude LMP. Urmărirea și evaluarea suplimentară pot fi justificate dacă nu se poate stabili un diagnostic alternativ.

Dacă se suspicionează LMP, tratamentul trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă se confirmă LMP, tratamentul cu lenalidomidă trebuie încetat definitiv.

Pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat

A existat o rată mai mare de intoleranță (evenimente adverse de gradul 3 sau 4, evenimente adverse grave, încetarea tratamentului) la pacienții cu vârsta > 75 de ani, ISS stadiul III, status de performanță ECOG ≥ 2 sau ClCr < 60 ml/min atunci când lenalidomida este administrată în asociere. Pacienții trebuie evaluați cu atenție în ceea ce privește capacitatea de a tolera lenalidomida în asociere, luându-se în considerare vârsta, ISS stadiul III, statusul de performanță ECOG ≥ 2 sau ClCr < 60 ml/min (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Cataractă

Cataracta a fost raportată cu o frecvență mai mare la pacienții cărora li se administrează lenalidomidă în asociere cu dexametazonă, în special atunci când este utilizată pentru o perioadă lungă de timp. Se recomandă monitorizarea periodică a acuității vizuale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Agenții eritropoietici sau alți agenți care pot crește riscul de tromboză, cum ar fi terapia de substituție hormonală, trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu mielom multiplu cărora li se administrează lenalidomidă cu dexametazonă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Contraceptive 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, la diferite concentrații testate, nu a indus CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4/5. Prin urmare, inducția care duce la scăderea eficacității medicamentelor, inclusiv a contraceptivelor hormonale, nu este de așteptat dacă lenalidomida este administrată în monoterapie. Cu toate acestea, se cunoaște că dexametazona este un inductor slab până la moderat al CYP3A4 și este probabil să afecteze și alte enzime, precum și transportori. Nu se poate exclude faptul că eficacitatea contraceptivelor orale poate fi redusă în timpul tratamentului. Trebuie luate măsuri eficiente pentru prevenirea sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Warfarină

Administrarea concomitentă a mai multor doze de lenalidomidă 10 mg nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii unei doze unice de R-warfarină și S-warfarină. Administrarea concomitentă a unei singure doze de warfarină 25 mg nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii lenalidomidei. Cu toate acestea, nu se cunoaște dacă există o interacțiune în timpul utilizării clinice (tratament concomitent cu dexametazona). Dexametazona este un inductor enzimatic slab până la moderat, iar efectul său asupra warfarinei este necunoscut. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrației de warfarină în timpul tratamentului.

Digoxină

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

Statine

Există un risc crescut de rabdomioliză atunci când statinele sunt administrate împreună cu lenalidomidă, care poate fi pur și simplu aditivă. Monitorizarea clinică și de laborator sporită este justificată în special în primele săptămâni de tratament.

Dexametazonă

Administrarea concomitentă de doze unice sau de mai multe doze de dexametazonă (40 mg o dată pe zi) nu are niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii cu mai multe doze a lenalidomidei (25 mg o dată pe zi).

Interacțiuni cu inhibitorii puternici ai glicoproteinei P (gp P)

In vitro, lenalidomida este un substrat al gp P, dar nu și un inhibitor al gp P. Administrarea concomitentă a mai multor doze de chinidină, un inhibitor puternic al gp P (600 mg, de două ori pe zi), sau de temsirolimus, un inhibitor/substrat moderat al gp P (25 mg), nu are niciun efect relevant 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), cu excepția cazului în care există dovezi fiabile că pacientul nu se află la vârsta fertilă.

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă. În cazul apariției unei sarcini la o femeie tratată cu lenalidomidă, tratamentul trebuie oprit și pacienta trebuie trimisă la un medic specialist sau cu experiență în teratologie pentru evaluare și consiliere. În cazul apariției unei sarcini la partenera unui pacient care ia lenalidomidă, se recomandă ca partenera să fie trimisă la un medic specialist sau cu experiență în teratologie pentru evaluare și consiliere.

Lenalidomida este prezentă în sperma umană în cantități extrem de mici și este nedetectabilă în sperma umană la 3 zile după încetarea administrării substanței la un subiect sănătos (vezi pct. 5.2). Ca măsură de precauție și luând în considerare populațiile speciale care au un timp de eliminare prelungit, cum ar fi insuficiența renală, toți pacienții de sex masculin care iau lenalidomidă trebuie să utilizeze prezervative pe toată durata tratamentului, în timpul întreruperii dozei și timp de 1 săptămână după încetarea tratamentului dacă partenera lor este gravidă sau se află la vârsta fertilă și nu folosește o metodă contraceptivă.

Sarcina

Lenalidomida este înrudită structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cu efect teratogen cunoscut la om, care cauzează malformații congenitale severe, care pun viața în pericol.

La maimuțe, lenalidomida a produs malformații similare cu cele descrise în asociere cu talidomida (vezi pct. 5.3). Prin urmare, se preconizează 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 uman. Prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu lenalidomidă.

Fertilitatea

Un studiu de fertilitate la șobolani cu doze de lenalidomidă de până la 500 mg/kg (aproximativ de 200 până la 500 de ori mai mari decât dozele la om de 25 mg și, respectiv, 10 mg, pe baza suprafeței corporale) nu a produs 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. În urma utilizării lenalidomidei, au fost raportate oboseală, amețelă, somnolență, vertij și vedere încețoșată. Prin urmare, se recomandă prudență la conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți care au efectuat TACS, tratați cu lenalidomidă ca terapie de întreținere

Pentru a stabili reacțiile adverse din CALGB 100104 a fost aplicată o abordare conservatoare. Reacțiile adverse descrise în Tabelul 1 au inclus evenimente raportate după DMM/TACS, precum și evenimente din perioada de tratament de întreținere. O a doua analiză, care a identificat evenimente care au avut loc după începerea tratamentului de întreținere, sugerează că frecvențele descrise în Tabelul 1 pot fi mai mari decât cele observate efectiv în timpul perioadei de tratament de întreținere. În IFM 2005-02, reacțiile adverse au fost numai din perioada tratamentului de întreținere.

Reacțiile adverse grave observate mai frecvent ($\geq 5\%$) în cadrul tratamentului de întreținere cu lenalidomidă, decât cu placebo, au fost:

- Pneumonie (10,6%; termen combinat) din IFM 2005-02
- Infecție pulmonară (9,4% [9,4% după începerea tratamentului de întreținere]) din CALGB 100104

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

În studiul CALGB 100104, reacțiile adverse observate mai frecvent în cadrul tratamentului de întreținere cu lenalidomidă, decât cu placebo, au fost neutropenia (79,0% [71,9% după începerea tratamentului de întreținere]), trombocitopenia (72,3% [61,6%]), diareea (54,5% [46,4 %]), erupția cutanată tranzitorie (31,7% [25,0%]), infecția căilor respiratorii superioare (26,8% [26,8%]), oboseala (22,8% [17,9%]), leucopenia (22,8% [18,8%]) și anemia (21,0% [13,8%]).

Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant și cărora li se administrează lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

În studiul SWOG S0777, reacțiile adverse grave observate mai frecvent ($\geq 5\%$) cu lenalidomidă în asociere cu bortezomib intravenos și dexametazonă, decât cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă, au fost:

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

Reacțiile adverse observate mai frecvent cu lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă, decât cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă, au fost: oboseală (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 doze mici de dexametazonă

Reacțiile adverse grave observate mai frecvent ($\geq 5\%$) cu lenalidomidă în asociere cu doze mici de dexametazonă (Rd și Rd18), decât cu melfalan, prednison și talidomidă (MPT), au fost:

- Pneumonie (9,8%)
- Insuficiență renală (inclusiv acută) (6,3%)

Reacțiile adverse observate mai frecvent cu Rd sau Rd18, decât cu MPT, au fost: diaree (45,5%), oboseală (32,8%), dureri lombare (32,0%), astenie (28,2%), insomnie (27,6%), erupție cutanată tranzitorie (24,3%), scădere a apetitului alimentar (23,1%), tuse (22,7%), pirexie (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 ($\geq 5\%$) cu lenalidomidă în asociere cu melfalan, prednison și lenalidomidă, urmate de tratament de întreținere cu lenalidomidă (MPR+R) sau melfalan, prednison și lenalidomidă, urmate de placebo (MPR+p), decât cu melfalan, prednison și placebo, urmate de placebo (MPp+p), au fost:

- • Neutropenie febrilă (6,0%)
- • Anemie (5,3%)

Reacțiile adverse observate mai frecvent cu MPR+R sau MPR+p, decât cu MPp p au fost: neutropenie (83,3%), anemie (70,7%), trombocitopenie (70,0%), leucopenie (38,8%), constipație (34,0%), diaree (33,3%), erupție cutanată tranzitorie (28,9%), pirexie (27,0%), edem periferic (25,0%), tuse (24,0%), scăderea apetitului alimentar (23,7%) și astenie (22,0%).

Mielom multiplu: pacienți cu cel puțin un tratament anterior

În două studii de fază 3 controlate cu placebo, 353 de pacienți cu mielom multiplu au fost expuși la asocierea de lenalidomidă/dexametazonă și 351 la asocierea de placebo/dexametazonă.

Cele mai grave reacții adverse observate mai frecvent cu asocierea de lenalidomidă/dexametazonă, decât cu asocierea de placebo/dexametazonă au fost:

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

Reacțiile adverse observate care au apărut mai frecvent cu lenalidomidă și dexametazonă, decât cu placebo și dexametazonă, în studiile clinice grupate privind mielomul multiplu (MM-009 și MM-010) au fost oboseală (43,9%), neutropenie (42,2%), constipație (40,5%), diaree (38,5%), crampe musculare (33,4%), anemie (31,4%), trombocitopenie (21,5%) și erupție cutanată tranzitorie (21,2%).

Sindroame mielodisplazice

Profilul global de siguranță al lenalidomidei la pacienții cu sindroame mielodisplazice se bazează pe datele de la un total de 286 de pacienți dintr-un studiu de fază 2 și un studiu de fază 3 (vezi pct. 5.1). În studiul de fază 2, toți cei 148 de pacienți erau în tratament cu lenalidomidă. În studiul de fază 3, la 69 de pacienți s-a administrat lenalidomidă 5 mg, la 69 de pacienți s-a administrat lenalidomidă 10 mg și la 67 de pacienți s-a administrat placebo pe parcursul fazei dublu-orb a studiului.

Majoritatea reacțiilor adverse au avut tendința să apară în primele 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 la grupurile 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%), pruritul (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, 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 studiul MCL-002 (cu o diferență de cel puțin 2 puncte procentuale) în brațul cu lenalidomidă comparativ cu brațul de control au fost:

- Neutropenie (3.6%)
- Embolie pulmonara (3.6%)
- Diaree (3.6%)

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent care au apărut mai frecvent în brațul cu lenalidomidă, comparativ cu brațul 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 cutanate (inclusiv dermatită alergică) (16,2%).

În cadrul studiului MCL-002, a existat o creștere generală aparentă a deceselor premature (în decurs de 20 de săptămâni). Pacienții cu încărcătură tumorală mare la momentul inițial prezintă un risc crescut de deces prematur, cu 16/81 (20%) decese premature în brațul de tratament cu lenalidomidă și 2/28 (7%) decese premature în brațul de control. În decurs de 52 de 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 brațul cu terapie cu lenalidomidă, față de 1/28 (4%) în brațul de control. Principalul motiv pentru întreruperea tratamentului pentru pacienții cu încărcătură tumorală mare în timpul ciclului 1 de tratament în brațul de tratament cu lenalidomidă au fost evenimentele adverse, 7/11 (64%). Încărcătura tumorală mare a fost definită ca cel puțin o leziune ≥ 5 cm în diametru sau 3 leziuni ≥ 3 cm.

Limfom folicular

Profilul general de siguranță al lenalidomidei în asociere cu rituximab la pacienții cu limfom folicular tratat anterior se bazează pe datele de la 294 de pacienți dintr-un studiu de fază 3, controlat, randomizat, denumit NHL-007.

În plus, reacțiile adverse la medicament 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 studiul NHL-007 în brațul de tratament cu lenalidomidă/rituximab, comparativ cu brațul cu placebo/rituximab, au fost:

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

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate la pacienții tratați cu lenalidomidă sunt enumerate mai jos, 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 ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), 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 corespunzătoare în tabelul de mai jos, în funcție de cea mai mare frecvență observată în oricare dintre studiile clinice principale.

Rezumatul sub formă de tabel pentru monoterapia în MM

Tabelul următor este derivat din datele colectate în timpul studiilor cu MMDN la pacienții care au efectuat TACS, tratați cu lenalidomidă de întreținere. Datele nu au fost ajustate în funcție de durata mai lungă a tratamentului în brațele care conțin lenalidomidă și care au continuat până la progresia bolii, comparativ cu brațele cu placebo din studiile-pivot privind mielomul multiplu (vezi pct. 5.1).

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/Termen preferat	Toate RAM/Frecvență	RAM de gradul 3-4/Frecvență
Infecții și infestări	<u>Foarte frecvente</u> Pneumonii ^{◊,a} , Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare, Infecție neutropenică, Bronșită [◊] , Gripă [◊] , Gastroenterită [◊] , Sinuzită, Rinofaringită, Rinită <u>Frecvente</u> Infecție [◊] , Infecție a tractului urinar ^{◊,*} , Infecție la nivelul căilor respiratorii inferioare, Infecție pulmonară [◊]	<u>Foarte frecvente</u> Pneumonii ^{◊,a} , Infecție neutropenică <u>Frecvente</u> Sepsis ^{◊,b} , Bacteriemie, Infecție pulmonară [◊] , Infecție bacteriană la nivelul căilor respiratorii inferioare, Bronșită [◊] , Gripă [◊] , Gastroenterită [◊] , Herpes zoster [◊] , Infecție [◊]

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> Embolie pulmonară ^{◇,*}	<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 abdominală superioară	<u>Frecvente</u> Diaree, vărsături, greață
Tulburări hepatobiliare	<u>Foarte frecvente</u> Valori anormale ale testelor funcționale hepatice.	<u>Frecvente</u> Valori anormale ale testelor funcționale hepatice.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Foarte frecvente</u> Erupție cutanată tranzitorie, Xerodermie	<u>Frecvente</u> Erupție cutanată tranzitorie, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> Spasme musculare <u>Frecvente</u> Mialgie, durere musculo-scheletică	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Oboseală, astenie, pirexie	<u>Frecvente</u> Fatigabilitate, astenie

[◇] Reacții adverse raportate ca severe în studii clinice la pacienți cu MMND care au suferit TCSA* Se aplică numai pentru reacțiile adverse severe la medicament.

[^] Vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate

^a Termenul combinat de EA „pneumonii” 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, tulburare pulmonară, pneumonită.

^b Termenul combinat de EA „sepsis” include următorii TP: Sepsis bacterian, sepsis pneumococic, șoc septic, sepsis stafilococic

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

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

Rezumat tabelar pentru tratamentul asociat în MM

Tabelul de mai jos este realizat pe baza datelor obținute din multiple studii cu mielom multiplu în care s-a folosit tratament asociat. Datele nu au fost ajustate în funcție de durata mai mare a tratamentului în brațele de tratament conținând lenalidomidă, continuate până la progresia bolii, versus brațele de comparare, în studii pivot cu mielom multiplu (vezi pct. 5.1).

Tabelul 2. RAM raportate în studiile clinice la pacienți cu mielom multiplu tratați cu lenalidomidă în combinație cu bortezomib și dexametazonă, dexametazonă sau melfalan și prednison

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate RAM/Frecvență	RAM de gradul 3–4/Frecvență
Infecții și infestări	<p><u>Foarte frecvente</u> Pneumonie^{◊,◊◊}, infecție de tract respirator superior[◊], infecții bacteriene, virale și fungice (inclusiv infecții oportuniste)[◊], nasofaringită, faringită, bronșită[◊], rinită</p> <p><u>Frecvente</u> Sepsis^{◊,◊◊}, infecție pulmonară^{◊◊}, infecție de tract urinar^{◊◊}, sinuzită[◊]</p>	<p><u>Frecvente</u> Pneumonie^{◊◊}, infecții bacteriene, virale și fungice (inclusiv infecții oportuniste)[◊], celulită[◊], sepsis^{◊,◊◊}, infecție pulmonară^{◊◊}, bronșită[◊], infecție de tract respirator^{◊◊}, infecție de tract urinar^{◊◊}, enterocolită infecțioasă</p>
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Carcinom cu celule bazale^{^◊}, cancer cutanat cu celule scuamoase^{^◊,*}</p>	<p><u>Frecvente</u> Leucemie mieloidă acută[◊], cancer cutanat cu celule scuamoase^{^,◊,**}</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Leucemie acută cu celule T[◊], carcinom cu celule bazale^{^◊}, sindrom de liză tumorală</p>
Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate RAM/Frecvență	RAM de gradul 3–4/Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	<p><u>Foarte frecvente</u> Neutropenie^{^◊,◊◊}, trombocitopenie^{^◊,◊◊}, anemie[◊], tulburare hemoragică[^], leucopenii, limfopenie</p> <p><u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă^{^◊}, pancitopenie[◊]</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Hemoliză, anemie hemolitică autoimună, anemie hemolitică</p>	<p><u>Foarte frecvente</u> Neutropenie^{^◊,◊◊}, trombocitopenie^{^◊,◊◊}, anemie[◊], leucopenii, limfopenie</p> <p><u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă^{^◊}, pancitopenie[◊], anemie hemolitică</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Hipercoagulare, coagulopatie</p>

Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Mai puțin frecvente</u> Hipersensibilitate [^]	
Tulburări endocrine	<u>Frecvente</u> Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Hipokaliemie ^{◊,◊◊} , Hiperglicemie, hipoglicemie, hipocalcemie [◊] , hiponatremie [◊] , deshidratare ^{◊◊} , scăderea apetitului ^{◊◊} , scădere în greutate <u>Frecvente</u> Hipomagneziemie, hiperuricemie, hipercalcemie ⁺	<u>Frecvente</u> Hipokaliemie ^{◊,◊◊} , hiperglicemie, hipocalcemie [◊] , diabet zaharat [◊] , hipofosfatemie, hiponatremie [◊] , hiperuricemie, gută, deshidratare ^{◊◊} , scăderea apetitului ^{◊◊} , 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 amțeală ^{◊◊} , 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 [◊] , amețeală ^{◊◊} , sincopă ^{◊◊} , nevralgie <u>Mai puțin frecvente</u> Hemoragie intracraniană [^] , atac ischemic tranzitoriu, ischemie cerebrală
Tulburări oculare	<u>Foarte frecvente</u> Cataracte, 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, alungirea intervalului QT, flutter atrial extrasistole ventriculare	<u>Frecvente</u> Infarct miocardic (inclusiv acut) ^{^,◊} , fibrilație atrială ^{◊,◊◊} , insuficiență cardiacă congestivă [◊] , tahicardie, insuficiență cardiacă ^{◊,◊◊} , ischemie miocardică [◊]

Tulburări vasculare	<p><u>Foarte frecvente</u> Evenimente tromboembolice venoase[^], predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară^{^,0,00}, hipotensiune arterială⁰⁰</p> <p><u>Frecvente</u> Hipertensiune arterială, echimoze[^]</p>	<p><u>Foarte frecvente</u> Evenimente tromboembolice venoase[^], predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară^{^,0,00}</p> <p><u>Frecvente</u> Vasculită, hipotensiune arterială⁰⁰, hipertensiune arterială</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Ischemie, ischemie periferică, tromboză intracraniană de sinus venos</p>
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<p><u>Foarte frecvente</u> Dispnee^{0,00}, epistaxis[^], tuse</p> <p><u>Frecvente</u> Disfonie</p>	<p><u>Frecvente</u> Detresă respiratorie⁰, dispnee^{0,00}, durere pleuritică⁰⁰, hipoxie⁰⁰</p>
Tulburări gastro-intestinale	<p><u>Foarte frecvente</u> Diaree^{0,00}, constipație⁰, durere abdominală⁰⁰, Greață, vărsături⁰⁰, dispepsie, xerostomie, stomatită</p> <p><u>Frecvente</u> Hemoragie gastrointestinală (incluzând hemoragie rectală, hemoragie hemoroidală, hemoragie de ulcer peptic și sângerare gingivală)^{^,00}, disfagie</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Colită, cecită</p>	<p><u>Frecvente</u> Hemoragie gastrointestinală^{^,0,00}, Obstrucție a intestinului subțire⁰⁰, diaree⁰⁰, constipație⁰, durere abdominală⁰⁰, greață, vărsături⁰⁰</p>
Tulburări hepatobiliare	<p><u>Foarte frecvente</u> Creșterea alanin aminotransferazei, creșterea aspartat aminotransferazei</p> <p><u>Frecvente</u> Leziune hepatocelulară⁰⁰, rezultate anormale la testele funcției hepatice⁰, hiperbilirubinemie</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiența hepatică[^]</p>	<p><u>Frecvente</u> Colestază⁰, hepatotoxicitate, leziune hepatocelulară⁰⁰, creșterea alanin aminotransferazei, rezultate anormale la testele funcției hepatice⁰</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiența hepatică[^]</p>

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Foarte frecvente</u> Eruptii cutanate ^{∅∅} , prurit <u>Frecvente</u> Urticarie, hiperhidroză, piele uscată, hiperpigmentare cutanată, eczemă, eritem <u>Mai puțin frecvente</u> Eruptii cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice ^{∅∅} , modificarea culorii pielii, reacție de fotosensibilizare	<u>Frecvente</u> Eruptii cutanate ^{∅∅} <u>Mai puțin frecvente</u> Eruptii cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice ^{∅∅}
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> Slăbiciune musculară ^{∅∅} , spasme musculare, durere osoasă [∅] , durere și disconfort la nivel musculoscheletic și de țesut conjunctiv (incluzând durerea dorsală ^{∅,∅∅}), durere a extremităților, mialgie, artralgie [∅] <u>Frecvente</u> Tumefierea articulațiilor	<u>Frecvente</u> Slăbiciune musculară ^{∅∅} , durere osoasă [∅] , durere și disconfort la nivel musculoscheletic și de țesut conjunctiv (incluzând durerea dorsală ^{∅,∅∅}) <u>Mai puțin frecvente</u> Tumefierea articulațiilor
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 ale sânului	<u>Frecvente</u> Disfuncție erectilă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Oboseală ^{∅,∅∅} , edem (inclusiv edem periferic), pirexie ^{∅,∅∅} , astenie, sindrom de tip gripal (incluzând pirexie, tuse, mialgie, durere musculoscheletală, cefalee și frisoane) <u>Frecvente</u> Dureri toracice ^{∅,∅∅} , letargie	<u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate ^{∅,∅∅} <u>Frecvente</u> Edem periferic, pirexie ^{∅,∅∅} , astenie
Investigații diagnostice	<u>Foarte frecvente</u> Creșterea fosfatazei alcaline sanguine <u>Frecvente</u> Creșterea proteinei C reactive	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	<u>Frecvente</u> Cădere, contuzie [^]	

◊ Reacții adverse raportate ca severe în studii clinice la pacienți cu MMND care au primit lenalidomidă în combinație cu bortezomib și dexametazonă

^ Vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate

◊ Reacții adverse raportate ca severe în studii clinice la pacienți cu mielom multiplu tratat cu lenalidomidă în combinație cu dexametazonă sau cu melfalan și prednison

+ Aplicabil numai pentru reacții adverse severe la medicament

* Cancerul cutanat cu celule scuamoase a fost raportat în studiile clinice la pacienții cu mielom tratat anterior cu lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu cazurile de control ** Carcinomul cutanat cu celule scuamoase a fost raportat într-un studiu clinic la pacienți cu mielom nou diagnosticat, tratați cu lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu cazurile de control

Rezumat tabelar din monoterapie

Următoarele tabele sunt derivate din datele colectate în timpul principalelor studii în monoterapie pentru sindroamele mielodisplazice și limfomul cu celule de manta.

Tabelul 3. RAM raportate în studiile clinice la pacienți cu sindroame mielodisplazice tratați cu lenalidomidă#

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate RAM/Frecvență	RAM de gradul 3–4/Frecvență
Infecții și infestări	<u>Foarte frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și fungice (inclusiv infecțiile oportuniste) [◊]	<u>Foarte frecvente</u> Pneumonie [◊] <u>Frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și fungice (inclusiv infecțiile oportuniste) [◊] , Bronșite
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie ^{^,◊} , Neutropenie ^{^,◊} , Leucopenie	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie ^{^,◊} , Neutropenie ^{^,◊} , Leucopenie <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă ^{^,◊}
Tulburări endocrine	<u>Foarte frecvente</u> Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Scăderea apetitului <u>Frecvente</u> Supraîncărcare cu fier, Scădere în greutate	<u>Frecvente</u> Hiperglicemie [◊] , Scăderea apetitului
Tulburări psihice		<u>Frecvente</u> Modificări ale dispoziției ^{◊,~}
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Foarte frecvente</u> Amețeli, Cefalee	

	<u>Frecvente</u> Parestezii	
Tulburări cardiace		<u>Frecvente</u> Infarct miocardic acut ^{^,◇} , Fibrilație arterială [◇] , Insuficiență cardiacă [◇]
Tulburări vasculare	<u>Frecvente</u> Hipertensiune arterială, Hematom	<u>Frecvente</u> Evenimente tromboembolice venoase, 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 superior), Greață, Vărsături, Constipație <u>Frecvente</u> Xerostomie, Dispepsie	<u>Frecvente</u> Diaree [◇] , Greață, Durere de dinți
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, dureri musculo-scheletale (inclusiv dureri de spate [◇] și dureri la nivelul extremităților), Artralgie, Mialgie	<u>Frecvente</u> Dureri de spate [◇]
Tulburări renale și ale căilor urinare		<u>Frecvente</u> Insuficiență renală [◇]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Oboseală, edem periferic, sindrom de boală asemănătoare gripei (inclusiv pirexie, tuse, faringită, mialgie, dureri musculo-scheletice, cefalee)	<u>Frecvente</u> Pirexie
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		<u>Frecvente</u> Căzături

[^]vezi pct. 4.8 descrierea reacțiilor adverse selectate

[◇] Evenimente adverse raportate ca grave în studiile clinice privind sindroamele mielodisplazice

~ Modificarea dispoziției a fost raportată ca un eveniment advers grav frecvent în studiul de fază 3 a sindroamelor mielodisplazice; nu a fost raportat ca un eveniment advers de gradul 3 sau 4

Algoritmul aplicat pentru includerea în RCP: Toate RAM capturate de algoritmul studiului de fază 3 sunt incluse în RCP UE. Pentru aceste reacții adverse, a fost efectuată o verificare suplimentară a frecvenței reacțiilor adverse capturate de algoritmul studiului de fază 2 și, dacă frecvența reacțiilor adverse în studiul de fază 2 a fost mai mare decât în studiul de fază 3, evenimentul a fost inclus în RCP UE la frecvența la care a apărut în studiul de fază 2

Algoritm aplicat pentru sindroamele mielodisplazice:

- Studiu de fază 3 sindroame mielodisplazice (dublu-orb, populație de siguranță, diferența dintre lenalidomidă 5/10 mg și placebo prin schema de dozare inițială care apare la cel puțin 2 subiecți)
 - Toate evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului cu $\geq 5\%$ dintre subiecți tratați cu lenalidomidă și diferență de cel puțin 2% în proporție între lenalidomidă și placebo
 - Toate evenimentele adverse de grad 3 sau 4 apărute în timpul tratamentului la 1% dintre subiecții tratați cu lenalidomidă și cel puțin 1% diferență de proporție între lenalidomidă și placebo
 - Studiu de fază 2 sindroame mielodisplazice
 - Toate evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului cu $\geq 5\%$ dintre subiecții tratați cu lenalidomidă
 - Toate evenimentele/evenimentele adverse de grad 3 sau 4 apărute la tratament la 1% dintre subiecții tratați cu lenalidomidă
- o Toate evenimentele adverse grave apărute în timpul tratamentului la 1% dintre subiecții tratați cu lenalidomidă

Tabelul 4. RAM raportate în studiile clinice la pacienții cu limfom cu celule de manta tratați cu lenalidomidă

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate RAM/Frecvență	RAM gradul 3-4/ Frecvență
Infecții și infestări	<u>Foarte frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și fungice (inclusiv infecții oportuniste) [◇] , Rinofaringită, Pneumonie [◇] <u>Frecvente</u> Sinuzită	<u>Frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și fungice (inclusiv infecții oportuniste) [◇] , Pneumonie [◇]
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<u>Frecvente</u> Acutizare tumorală	<u>Frecvente</u> Acutizare tumorală, Cancer de piele cu celule scuamoase ^{^,◇} , Carcinom bazocelular ^{^,◇}
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie [^] , Neutropenie ^{^,◇} , Leucopenie [◇] , Anemie [◇] <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă ^{^,◇}	<u>Foarte frecvente</u> Thrombocitopenie [^] , Neutropenie ^{^,◇} , Anaemie [◇] <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă ^{^,◇} , Leucopenie [◇]
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Scădere a poftei de mâncare, Scădere în greutate, Hipokaliemie <u>Frecvente</u> Deshidratare [◇]	<u>Frecvente</u> Deshidratare [◇] , Hiponatremie, Hipokaliemie
Tulburări psihice	<u>Frecvente</u> Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> Disgeuzie, cefalee, neuropatie periferică	<u>Frecvente</u> Neuropatie senzorială periferică, 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 arterială [◇]
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> Eruptii cutanate (inclusiv dermatită alergică), Prurit <u>Frecvente</u> Transpirații nocturne, Xerodermie	<u>Frecvente</u> Eruptii cutanate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> Spasme musculare, Dureri de spate	<u>Frecvente</u> Dureri de spate, Slăbiciune musculară [◇] , Artralgie, Durere la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>Frecvente</u> Artralgie, Durere la nivelul extremităților, Slăbiciune musculară [◇]	<u>Frecvente</u> Insuficiență renală [◇]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Oboseală, Astenie [◇] , Edem periferic, sindromul bolii asemănătoare gripei (inclusiv pirexie [◇] , tuse) <u>Frecvente</u> Frisoane	<u>Frecvente</u> Pirexie [◇] , Astenie [◇] , Oboseală

[^]vezi pct. 4.8 descrierea reacțiilor adverse selectate

◇Evenimente adverse raportate ca grave în studiile clinice cu limfomul cu celule de manta. Algoritm aplicat pentru limfomul cu celule de manta:

- Studiu de fază 2 controlat pentru limfomul cu celule de manta
 - o Toate evenimentele adverse apărute în timpul tratamentului cu $\geq 5\%$ dintre subiecții din brațul cu lenalidomidă și diferență de cel puțin 2% în proporție între lenalidomidă și brațul de control
 - o Toate evenimentele adverse de grad 3 sau 4 apărute în timpul tratamentului la $\geq 1\%$ dintre subiecții din brațul cu

- o lenalidomidă și diferență de cel puțin 1,0% în proporția dintre lenalidomidă și brațul de control
- o Toate evenimentele adverse grave apărute în urma tratamentului la $\geq 1\%$ dintre subiecții din brațul cu lenalidomidă și diferență de cel puțin 1,0% în proporția dintre lenalidomidă și brațul de control
- Studiu de fază 2 a limfomului cu celule de manta
 - o Toate evenimentele adverse apărute la tratament cu $\geq 5\%$ dintre subiecți
 - o Toate evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 apărute în urma tratamentului raportate la 2 sau mai mulți subiecți
 - o Toate evenimentele adverse grave apărute în urma tratamentului raportate la 2 sau mai mulți subiecți

Rezumat tabelar pentru tratamentul combinat în FL

Tabelul de mai jos este realizat pe baza datelor obținute din studiile principale (NHL-007 și NHL-008) folosind lenalidomidă în asociere cu rituximab la pacienți cu limfom folicular.

Tabelul 5: RAM raportate în studiile clinice la pacienți cu limfom folicular tratați cu lenalidomidă în combinație cu rituximab

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate RAM/Frecvență	RAM de gradul 3–4/Frecvență
Infecții și infestări	<p><u>Foarte frecvente</u> Infecție de tract respirator superior</p> <p><u>Frecvente</u> Pneumonie[◇], gripă, bronșită, sinuzită, infecție de tract urinar</p>	<p><u>Frecvente</u> Pneumonie[◇], sepsis[◇], infecție pulmonară, bronșită, gastroenterită, sinuzită, infecție de tract urinar, celulită[◇]</p>
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<p><u>Foarte frecvente</u> Acutizare tumorală[^]</p> <p><u>Frecvente</u> Carcinom cutanat cu celule scuamoase^{◇, ^, +}</p>	<p><u>Frecvente</u> Carcinom cu celule bazale^{^, ◇}</p>
Tulburări hematologice și limfatice	<p><u>Foarte frecvente</u> Neutropenie^{^, ◇}, anemie[◇], trombocitopenie[^], leucopenie^{**}, limfopenie^{***}</p>	<p><u>Foarte frecvente</u> Neutropenie^{^, ◇}</p> <p><u>Frecvente</u> Anemie[◇], trombocitopenie[^], Neutropenie febrilă[◇], pancitopenie, leucopenie^{**}, limfopenie^{***}</p>
Tulburări metabolice și de nutriție	<p><u>Foarte frecvente</u> Scădere a apetitului alimentar, hipokaliemie</p> <p><u>Frecvente</u> Hipofosfatemie, deshidratare</p>	<p><u>Frecvente</u> Deshidratare, hipercalcemie[◇], hipokaliemie, hipofosfatemie, hiperuricemie</p>
Tulburări psihice	<p><u>Frecvente</u> Depresie, insomnie</p>	
Tulburări ale sistemului nervos	<p><u>Foarte frecvente</u> Cefalee, amețelă</p> <p><u>Frecvente</u> Neuropatie periferică senzorială, disgeuzie</p>	<p><u>Frecvent</u> e Sincopă</p>
Tulburări cardiace	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Aritmie[◇]</p>	

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 la nivelul abdomenului superior, stomatită, xerostomie	<u>Frecvente</u> Durere abdominală [◇] , diaree, constipație, stomatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Foarte frecvente</u> Eruptii cutanate*, prurit <u>Frecvente</u> Xerodermie, transpirații nocturne, eritem	<u>Frecvente</u> Eruptii cutanate*, prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> Spasme musculare, durere dorsală, artralgie <u>Frecvente</u> Durere la nivelul extremităților, slăbiciune musculară durere musculo-scheletică, mialgie, faringodinie	<u>Frecvente</u> Slăbiciune musculară, dureri de gât
Tulburări renale și ale căilor urinare		<u>Frecvente</u> Leziune renală acută [◇]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Pirexie, oboseală, astenie, edem periferic <u>Frecvente</u> Stare generală de rău, frisoane	<u>Frecvente</u> Oboseală, astenie
Investigații diagnostice	<u>Foarte frecvente</u> Creștere a valorii serice a alanin aminotransferazei <u>Frecvente</u> Scădere în greutate, creșterea bilirubinemiei	

[^] Vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate Algoritmul aplicat pentru limfom folicular:

Controlat – Studiu de fază 3:

- NHL-007 RAM - Toate RA rezultate în urma tratamentului cu $\geq 5,0\%$ dintre subiecți în brațul cu lenalidomidă/rituximab

și cu o frecvență cu cel puțin 2,0% mai mare (%) în brațul cu lenalidomidă comparativ cu brațul de control - (populație de siguranță)

- NHL-004A- gr 3/4 - Toate RA de gradul 3 sau gradul 4 rezultate în urma tratamentului, cu cel puțin 1,0% dintre subiecți în brațul cu lenalidomidă/rituximab și cu o frecvență cu cel puțin 1,0% mai mare în brațul cu lenalidomidă comparativ cu brațul de control - (populație de siguranță)
- NHL-007 RA- severe - Toate RA severe rezultate în urma tratamentului, cu cel puțin 1,0% dintre subiecți în brațul cu lenalidomidă/rituximab și cu o frecvență cu cel puțin 1,0% mai mare în brațul cu lenalidomidă/rituximab comparativ cu brațul de control - (populație de siguranță)

LF braț unic - Studiu de fază 3:

- NHL-008 RAM - Toate reacțiile adverse rezultate în urma tratamentului cu $\geq 5,0\%$ dintre subiecți
- NHL-004A- gr 3/4 - Toate reacțiile adverse de gradul 3/4 rezultate în urma tratamentului raportate la $\geq 1,0\%$ dintre subiecți
- NHL-008 RA- severe - Toate reacțiile adverse severe rezultate în urma tratamentului raportate la $\geq 1,0\%$ dintre subiecți

[◊] Reacții adverse raportate ca severe în studii clinice cu limfom folicular

⁺ Aplicabil numai pentru reacții adverse severe la medicament

^{*} Erupții cutanate includ TP de erupție cutanată și erupție maculo-papulară

^{**} Leucopenia include TP de leucopenie și scădere a numărului celulelor albe sanguine

^{***} Limfopenia include TP de limfopenie și scădere a numărului limfocitelor

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse ulterioare punerii pe piață

În plus față de reacțiile adverse identificate mai sus din studiile clinice pivotale, tabelul de mai jos este realizat pe baza datelor obținute din datele ulterioare punerii pe piață.

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

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate RAM/Frecvență	RAM de gradul 3-4/Frecvență
Infecții și infestări	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Infecții virale, inclusiv herpes zoster și reactivarea hepatitei B virale	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Infecții virale, inclusiv herpes zoster și reactivarea hepatitei B virale
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	
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Rare</u> <u>Reacție anafilactică[^]</u> <u>Cu frecvență necunoscută</u> Respingere de transplant de organ solid	<u>Rare</u> <u>Reacție anafilactică[^]</u>
Tulburări endocrine	<u>Frecvente</u> Hipertiroidism	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale toracice și mediastinale	<u>Mai puțin frecvente</u> Hipertensiune pulmonară	<u>Rare</u> Hipertensiune pulmonară <u>Cu frecvență necunoscută</u> Pneumonită interstițială

Tulburări gastro-intestinale		<u>Cu frecvență necunoscută</u> Pancreatită, perforație gastrointestinală (inclusiv perforații diverticulare, intestinale și de intestin gros)^
Tulburări hepatobiliare	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Insuficiență hepatică acută^, hepatită toxică^, hepatită citolitică^, hepatită colestatică^, 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

Teratogenitate

Lenalidomida este înrudită structural cu talidomida. Talidomida este o substanță activă cunoscută ca teratogenică la om, care cauzează defecte congenitale severe, care pot pune viața în pericol. La maimuțe, lenalidomida a indus malformații similare cu cele descrise în cazul talidomidei (vezi pct. 4.6 și 5.3). Dacă se administrează la om lenalidomidă în timpul sarcinii, este de așteptat să apară un efect teratogenic al lenalidomidei.

Neutropenia și trombocitopenia

- Mielom multiplu nou diagnosticat: pacienți care au suferit TCSA tratați cu lenalidomidă cu rol de întreținere

Tratamentul de întreținere cu lenalidomidă după TCSA se asociază cu o frecvență mai înaltă a neutropeniei de gradul 4, comparativ cu tratamentul de întreținere cu placebo (32,1% vs 26,7% [16,1% vs 1,8% după începerea tratamentului de întreținere] în CALGB 100104 și 16,4% vs 0,7% în IFM 2005-02, respectiv). RA de neutropenie rezultate în urma tratamentului, care au condus la întreruperea tratamentului cu lenalidomidă, au fost raportate la 2,2% dintre pacienți în cazul CALGB 100104 și, respectiv, la 2,4% dintre pacienți în cazul IFM 2005-02. Neutropenia febrilă de gradul 4 a fost raportată cu frecvențe similare în brațele cu tratament de întreținere cu lenalidomidă, comparativ cu brațele cu tratament de întreținere cu placebo, în ambele studii (0,4% vs 0,5% [0,4% vs 0,5% după începerea tratamentului de întreținere] în cazul CALGB 100104 și, respectiv, 0,3% vs 0% în cazul IFM 2005-02).

Tratamentul de întreținere cu lenalidomidă după TCSA se asociază cu o frecvență mai înaltă a trombocitopeniei de gradul 3 sau 4, comparativ cu tratamentul de întreținere cu placebo (37,5% vs 30,3% [17,9% vs 4,1% după începerea tratamentului de întreținere] în cazul CALGB 100104 și, respectiv 13,0% vs 2,9% în cazul IFM 2005-02).

- Pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în combinație cu bortezomib și dexametazonă

Neutropenia de gradul 4 a fost observată în brațul Rvd într-o măsură mai mică decât în brațul Rd de comparare (2,7% vs 5,9%), în studiul SWOG S0777. Neutropenia febrilă de gradul 4 a fost raportată cu frecvențe similare în brațul Rvd comparativ cu brațul Rd (0,0% vs 0,4%).

Trombocitopenia de gradul 3 sau 4 a fost observată în brațul Rvd într-o măsură mai mare decât în brațul Rd de comparare (17,2 % vs 9,4%).

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

Combinația de lenalidomidă și dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat se asociază cu o frecvență mai scăzută a neutropeniei de gradul 4 (8,5% în Rd și Rd18, comparativ cu MPT (15%). Neutropenia febrilă de gradul 4 a fost observată mai puțin frecvent (0,6% în Rd și Rd18 comparativ cu 0,7% în MPT).

Combinația de lenalidomidă și dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat se asociază cu o frecvență mai scăzută a trombocitopeniei de gradul 3 și 4 (8,1% în Rd și Rd18) comparativ cu MPT (11%).

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

Combinația de lenalidomidă cu melfalan și prednison la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat se asociază cu o frecvență mai înaltă a neutropeniei de gradul 4 (34,1% în MPR+R/MPR+p) comparativ cu MPp+p (7,8%). S-a observat o frecvență mai înaltă a neutropeniei febrile de gradul 4 (1,7% în MPR+R/MPR+p comparativ cu 0,0% în MPp+p).

Combinația de lenalidomidă cu melfalan și prednison la pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat se asociază cu o frecvență mai înaltă a trombocitopeniei de gradul 3 și 4 (40,4% în MPR+R/MPR+p) comparativ cu MPp+p (13,7%).

- Mielom multiplu: pacienți cu cel puțin o terapie anterioară

Combinația de lenalidomidă și dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu se asociază cu o incidență mai înaltă a neutropeniei de gradul 4 (5,1% la pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu 0,6% la pacienții tratați cu placebo/dexametazonă). Au fost observate mai puțin frecvent episoade de neutropenie febrile de gradul 4 (0,6% la pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu 0,0% la pacienții tratați cu placebo/dexametazonă). Combinația de lenalidomidă și dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu se asociază cu o incidență mai înaltă a trombocitopeniei de gradul 3 și 4 (9,9% și 1,4%, respectiv, la pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu 2,3% și 0,0% la pacienții tratați cu 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 la care s-a administrat placebo în studiul de fază 3). Episoade 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 la care 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 la care s-a administrat în studiul de fază 3).

- Pacienți cu limfom cu celule de manta

La pacienții cu limfom cu celule de manta lenalidomida este asociată cu o incidență mai mare a neutropeniei de gradul 3 sau 4 (43,7% la pacienții tratați cu lenalidomidă, comparativ cu 33,7% la pacienții din brațul de

control în studiul de fază 2). Episoade de neutropenie febrilă de gradul 3 sau 4 au fost observate la 6,0% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă, comparativ cu 2,4% la pacienții din brațul de control.

- **Pacienți cu limfom folicular**

Combinatia de lenalidomidă și rituximab în limfomul folicular se asociază cu o rată mai înaltă a neutropeniei de gradul 3 sau gradul 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 prin întreruperea administrării, reducerea dozei și/sau măsuri terapeutice de susținere cu factori de creștere. 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).

De asemenea, lenalidomida în combinație cu rituximabul se asociază cu o incidență mai înaltă a trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 (1,4% la pacienții tratați cu lenalidomidă/rituximab comparativ cu 0% la pacienții tratați cu placebo/rituximab).

Tromboembolie venoasă

Un risc crescut de TVP și EP se asociază cu utilizarea unei combinații de lenalidomidă cu dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu și, într-o măsură mai mică, la pacienții tratați cu lenalidomidă în combinație cu melfalan și prednison sau la pacienții cu mielom multiplu, sindroame mielodisplazice și limfom cu celule de manta tratați cu lenalidomidă în monoterapie (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de agenți eritropoietici sau antecedentele de TVP pot, de asemenea, să crească riscul trombotic la acești pacienți.

Infarct miocardic

Infarctul miocardic a fost raportat la pacienți care primesc lenalidomidă, în special la cei cu factori de risc cunoscuți.

Tulburări hemoragice

Tulburările hemoragice sunt încadrate în câteva clase pe sisteme și organe: tulburări ale sistemului sanguin și limfatic; tulburări ale sistemului nervos (hemoragie intracraniană); tulburări respiratorii, toracice și mediastinale (epistaxis); tulburări gastro-intestinale (sângerare gingivală, hemoragie hemoroidală, hemoragie rectală); tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie); leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate (contuzie) și tulburări vasculare (echimoză).

Reacții alergice și reacții severe pe piele

În asociere cu utilizarea lenalidomidei au fost raportate cazuri de reacții alergice inclusiv angioedem, reacție anafilactică și reacții cutanate severe, incluzând SJS, TEN și DRESS. În literatura de specialitate a fost raportată o posibilă reacție încrucișată între lenalidomidă și talidomidă. Pacienții cu antecedente de erupții cutanate severe asociate cu tratamentul cu talidomidă nu trebuie să primească lenalidomidă (vezi pct. 4.4).

Malignități primare secundare

În studiile clinice la pacienții cu mielom tratați anterior cu lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu controluri, cuprinzând în principal cancere cutanate cu celule bazale sau celule scuamoase.

Leucemia mieloidă acută

- **Mielom multiplu**

Au fost observate cazuri de LMA în studiile clinice la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat cărora li s-a administrat tratament cu lenalidomidă în combinație cu melfalan sau imediat după MDM/TCSA (vezi pct. 4.4). Această creștere nu a fost observată în studiile clinice la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat care luau tratament cu lenalidomidă în combinație cu dexametazonă comparativ cu talidomidă în combinație cu melfalan și prednison.

- Sindroame mielodisplazice

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

Într-o analiză post-hoc a unui studiu clinic cu lenalidomidă în sindroamele mielodisplazice, rata estimată de progresie la LMA pe 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 rată mai mică de progresie la LMA în rândul pacienților care au obținut un răspuns de independență a transfuziei (IT) (11,1%), comparativ cu un non-răspuns (34,8%).

Tulburări hepatice

Au fost raportate următoarele reacții adverse ulterioare punerii pe piață (cu frecvență necunoscută): insuficiență hepatică acută și colestatică (ambele cu potențial fatal), hepatită toxică, hepatită citolitică, hepatită mixtă citolitică/colestatică.

Rabdomioliză

Au fost observate cazuri rare de rabdomioliză, în unele dintre ele lenalidomida fiind administrată împreună cu o statină.

Tulburări tiroidiene

Au fost raportate cazuri de hipotiroidism și cazuri de hipertiroidism (vezi pct. 4.4 Tulburări tiroidiene).

Reacție de acutizare tumorală și sindrom de liză tumorală

În studiul MCL-002, aproximativ 10% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă au prezentat reacție de acutizare tumorală (RAT), comparativ cu 0% în brațul de control. Majoritatea reacțiilor s-au manifestat în ciclul 1, toate au fost evaluate ca fiind legate de tratament și majoritatea raportărilor au fost de gradul 1 sau 2. Pacienții cu MIPI la momentul diagnosticului sau cu boală voluminoasă (cel puțin o leziune având ≥ 7 cm pe diametrul cel mai lung) la momentul inițial ar putea prezenta risc de RAT. În studiul MCL-002, a fost raportat SLT la câte un pacient în fiecare din cele două brațe de tratament. În studiul de susținere MCL-001, aproximativ 10% dintre subiecți au prezentat RAT; toate raportările au avut severitate de gradul 1 sau 2 și toate au fost evaluate ca fiind legate de tratament. Majoritatea reacțiilor au intervenit în ciclul 1. Nu au existat raportări de SLT în studiul MCL-001 (vezi pct. 4.4).

În studiul NHL-007, RAT a fost raportat la 19/146 (13,0%) dintre pacienții din brațul cu lenalidomidă/rituximab versus 1/148 (0,7%) dintre pacienții din brațul cu placebo/rituximab. Majoritatea cazurilor de RAT (18 din 19) raportate în brațul cu lenalidomidă/rituximab au apărut în primele două cicluri de tratament. Un pacient cu LF din brațul cu lenalidomidă/rituximab a prezentat o reacție de tip RAT de gradul 3, comparativ cu niciun pacient în brațul cu placebo/rituximab. În studiul NHL-008, 7/177 (4,0%) dintre pacienții cu LF au prezentat RAT (3 raportări au fost de gradul 1 și 4 raportări au fost de gradul 2 de severitate). De asemenea, o raportare a fost considerată severă. În studiul NHL-007, SLT a apărut la 2 pacienți cu LF (1,4%) în brațul cu lenalidomidă/rituximab și la niciun pacient în brațul cu placebo/rituximab, fără ca niciun pacient să prezinte reacții de gradul 3 sau 4. SLT a apărut la 1 pacient cu LF (0,6%) în studiul NHL-008. Această reacție singulară a fost identificată ca reacție adversă cu gradul 3 de severitate. În studiul NHL-007, niciun pacient nu a trebuit să întrerupă tratamentul cu lenalidomidă/rituximab din cauza RAT sau SLT.

Tulburări gastro-intestinale

Au fost raportate perforații gastro-intestinale în cursul tratamentului cu lenalidomidă. Perforațiile gastro-intestinale pot conduce la complicații septice și se pot asocia cu un deznodământ fatal.

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 direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există experiență specifică în gestionarea supradozajului cu lenalidomidă la pacienți, deși în unele studii de explorare a intervalelor de doză unii pacienți au fost expuși la până la 150 mg, iar în studiile cu doză unică unii pacienți au fost expuși la până la 400 mg. În aceste studii, toxicitatea care a impus limitarea dozei a fost, în principal, hematologică. În caz de supradozaj, se recomandă administrarea unor măsuri terapeutice de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX04.

Mecanism de acțiune

Lenalidomida se leagă direct la cereblon, o componentă a complexului enzimatic al ubiquitin ligazei E3 cu culină-RING care include proteina 1 de legare a deteriorării acidului dezoandibonucleic (ADN) (DDB1), culina 4 (CUL4) și regulatorul de culine 1 (Roc1). În celulele hematopoietice, lenalidomida care se leagă de cereblon recrutează proteine de substrat Aiolos și Ikaros, factori transcripționali limfoizi, ceea ce duce la ubiquitarea și degradarea ulterioară a acestora, având ca rezultat efecte citotoxice directe și imunomodulatorii.

În mod specific, lenalidomida inhibă proliferarea și sporește apoptoza anumitor celule tumorale hematopoietice (incluzând celulele tumorale MM plasmatică, celulele tumorale de limfom folicular și cele cu deleții ale cromozomului 5), amplifică imunitatea mediată de celulele T și celulele Natural Killer (NK) și crește numărul celulelor NK, T și NK T. În SMD Del (5q), lenalidomida inhibă selectiv clona anormală prin creșterea apoptozei celulelor Del (5q).

Combinarea de lenalidomidă și rituximab crește ADCC și apoptoza tumorală directă în celulele limfomului folicular.

Mecanismul de acțiune al lenalidomidei include și activități suplimentare precum proprietățile anti-angiogene și pro-eritropoietice. Lenalidomida inhibă angiogeneza prin blocarea migrării și aderenței celulelor endoteliale și a formării microvaselor sanguine, sporește producția de hemoglobină fetală a celulelor stem hematopoietice CD34+ și inhibă producția de citokine proinflamatorii (de ex., TNF- α și IL-6) de către monocite.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei au fost evaluate în șase studii de fază 3 în mielomul multiplu nou diagnosticat, două studii de fază 3 în mielomul multiplu recidivant, refractar la tratament, un studiu de fază 3 și un studiu de fază 2 în sindroamele mielodisplazice și un studiu de fază 2 în limfomul cu celule de manta și un studiu de fază 3b în iNHL după cum este descris mai jos.

Mielom multiplu nou diagnosticat

• Tratamentul de întreținere cu lenalidomidă la pacienții cărora li s-a efectuat TCSA

Eficacitatea și siguranța tratamentului de întreținere cu lenalidomidă au fost evaluate în două studii de fază 3, multicentrice, randomizate, dublu-orb, cu 2 brațe, pe grupuri paralele, controlate față de placebo: CALGB 100104 și IFM 2005-02

CALGB 100104

Au fost eligibili pacienții cu vârste cuprinse între 18 și 70 de ani, cu MM activ, care necesitau tratament și fără progresie anterioară a bolii după tratamentul inițial.

Pacienții au fost randomizați 1:1 în intervalul 90 - 100 de zile după TCSA pentru a primi tratament de întreținere fie cu lenalidomidă fie cu placebo. Doza de întreținere a fost 10 mg o dată pe zi în zilele 1 - 28 ale unor cicluri repetate de 28 de zile (crescută până la 15 mg o dată pe zi după 3 luni în absența toxicității care impune limitarea dozei) și tratamentul a fost continuat până la apariția progresiei bolii.

Obiectivul primar de eficacitate al acestui studiu a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) de la randomizare până la data apariției progresiei bolii sau a decesului, oricare a survenit prima; studiul nu a fost susținut pentru obiectivul de supraviețuire globală. Au fost randomizați în total 460 de pacienți: 231 de pacienți pe lenalidomidă și 229 de pacienți pe placebo. Caracteristicile demografice și cele legate de boală au fost echilibrate pe cele două brațe.

Studiul a fost scos din regimul orb în urma recomandărilor comisiei de monitorizare a datelor, după depășirea pragului pentru o analiză interimară pre-planificată a SFP. După eliminarea regimului orb, pacienților din brațul cu placebo li s-a permis să schimbe tratamentul pentru a primi lenalidomidă înainte de apariția progresiei bolii.

Rezultatele SFP la momentul eliminării regimului orb, în urma unei analize interimare pre-planificate, folosind o delimitare stabilită pentru 17 decembrie 2009 (15,5 luni de urmărire) a indicat o reducere de 62% a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea lenalidomidei (RR = 0,38; 95% ÎÎ 0,27, 0,54; p < 0,001). Valoarea mediană globală a SFP a fost de 33,9 luni (95% ÎÎ NE, NE) în brațul cu lenalidomidă versus 19,0 luni (95% ÎÎ 16,2, 25,6) în brațul cu placebo.

Beneficiul pentru SFP a fost observat atât în subgrupul de pacienți cu RC cât și în subgrupul de pacienți care nu au atins încă RC.

Rezultatele acestui studiu, folosind o delimitare stabilită pentru 1 februarie 2016, sunt prezentate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Rezumatul datelor pentru eficacitatea globală

	Lenalidomidă (N = 231)	Placebo (N = 229)
SFP evaluată de investigator		
Durata mediană ^a a SFP, luni (95% ÎÎ) ^b	56,9 (41,9, 71,7)	29,4 (20,7, 35,5)
RR [95% ÎÎ] ^c ; valoarea p ^d	0,61 (0,48, 0,76); <0,001	
SFP2^e		
Durata mediană ^a a SFP2, luni (95% ÎÎ) ^b	80,2 (63,3, 101,8)	52,8 (41,3, 64,0)
RR [95% ÎÎ] ^c ; valoarea p ^d	0,61 (0,48, 0,78); <0,001	
Supraviețuirea globală		
Durata mediană a SG, luni (95% ÎÎ) ^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 [95% ÎÎ] ^c ; valoarea p ^d	0,61 (0,46, 0,81); <0,001	

Urmărirea		
Mediana ^f (min, max), luni: toți pacienții supraviețuitori	81,9 (0,0, 119,8)	81,0 (4,1, 119,5)

Î = interval de încredere; RR = raport de risc; max = maximum; min = minimum; NE = ne-estimabil; SG = supraviețuire globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; ^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier. ^b Î 95% față de mediană. ^c Bazat pe modelul Cox de riscuri proporționale ce compară funcțiile de risc asociate cu brațele de tratament indicate. ^d Valoarea p se bazează pe testul log-rank nestratificat al diferențelor curbei Kaplan-Meier între brațele de tratament indicate. ^e Obiectiv exploratoriu (SFP2). Lenalidomida primită de subiecții din brațul cu placebo care au schimbat tratamentul înainte de progresia bolii în urma eliminării regimului orb nu a fost considerată ca tratament de linia a doua. ^f Urmărire mediană post-TCSA pentru toți pacienții supraviețuitori. **Date de delimitare:** 17 decembrie 2009 și 1 februarie 2016

IFM 2005-02

Pacienții cu vârsta < 65 ani la momentul diagnosticului, care au suferit TCSA și au obținut cel puțin un răspuns stabil al bolii la momentul recuperării hematologice, au fost eligibili. Pacienții au fost randomizați 1:1 pentru a primi tratament de întreținere fie cu lenalidomidă fie cu placebo (10 mg o dată pe zi în zilele 1 - 28 ale unor cicluri repetate de 28 de zile, doză crescută până la 15 mg o dată pe zi după 3 luni în absența toxicității care impune limitarea dozei) urmat de 2 cure de consolidare cu lenalidomidă (25 mg/zi, zilele 1 - 21 ale unui ciclu de 28 de zile). Tratamentul a fost continuat până la apariția progresiei bolii.

Obiectivul primar a fost SFP, definit de la randomizare până la data apariției progresiei bolii sau a decesului, oricare a survenit prima; studiul nu a fost susținut pentru obiectivul de supraviețuire globală. Au fost randomizați în total 614 de pacienți: 307 pacienți cu lenalidomidă și 307 pacienți cu placebo.

Studiul a fost scos din regimul orb în urma recomandărilor comisiei de monitorizare a datelor, după depășirea pragului pentru o analiză interimară pre-planificată a SFP. După eliminarea regimului orb, pacienții care primeau placebo nu au fost trecuți pe tratament cu lenalidomidă înainte de apariția progresiei bolii. Brațul cu lenalidomidă a fost oprit, ca măsură proactivă de siguranță, după observarea unui dezechilibru al malignităților primare secunde (vezi pct. 4.4).

Rezultatele SFP la momentul eliminării regimului orb, în urma unei analize interimare pre-planificate, folosind o delimitare stabilită pentru 7 iulie 2010 (31,4 luni de urmărire) a indicat o reducere de 48% a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea lenalidomidei (RR = 0,52; 95% Î 0,41, 0,66; p < 0,001). Valoarea mediană globală a SFP a fost de 40,1 luni (95% Î 35,7, 42,4) în brațul cu lenalidomidă versus 22,8 luni (95% Î 20,7, 27,4) în brațul cu placebo.

Beneficiul pentru SFP a fost mai mic în subgrupul de pacienți cu RC decât în subgrupul de pacienți care nu au atins încă RC.

SFP actualizat, utilizând o delimitare stabilită pentru 1 februarie 2016 (96,7 luni de urmărire) continuă să prezinte un avantaj pentru SFP: RR = 0,57 (95% Î 0,47, 0,68; p < 0,001). Valoarea mediană globală a SFP a fost de 44,4 luni (39,6, 52,0) în brațul cu lenalidomidă versus 23,8 luni (95% Î 21,2, 27,3) în brațul cu placebo. Pentru SFP2, RR observată a fost de 0,80 (95% Î 0,66, 0,98; p = 0,026) pentru lenalidomidă versus placebo. Valoarea mediană globală a SFP2 a fost de 69,9 luni (95% Î 58,1, 80,0) în brațul cu lenalidomidă versus 58,4 luni (95% Î 51,1, 65,0) în brațul cu placebo. Pentru SG, RR observată a fost de 0,90 (95% Î 0,72, 1,13; p = 0,355) pentru lenalidomidă versus placebo. Valoarea mediană a perioadei de supraviețuire globală a fost de 105,9 luni (95% Î 88,8, NE) în brațul cu lenalidomidă versus 88,1 luni (95% Î 80,7, 108,4) în brațul cu placebo.

- Lenalidomida în combinație cu bortezomib și dexametazonă la pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem

Studiul SWOG S0777 a evaluat adăugarea bortezomibului la un tratament de fond cu lenalidomidă și dexametazonă, ca tratament inițial, urmat de Rd continuu până la progresia bolii, la pacienții cu mielom multiplu netratat anterior, care fie nu sunt eligibili pentru transplant fie sunt eligibili pentru transplant dar nu există o perspectivă imediată de efectuare a transplantului.

Pacienții din brațul cu lenalidomidă, bortezomib și dexametazonă (RVd) au primit lenalidomidă 25 mg/zi oral în zilele 1-14, bortezomib intravenos 1,3 mg/m² în zilele 4, 8 și 11, și dexametazonă 20 mg/zi oral în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale unor cicluri repetate de câte 21 de zile, pentru până la opt cicluri de câte 21 de zile (24 săptămâni). Pacienții din brațul cu lenalidomidă și dexametazonă (Rd) au primit lenalidomidă 25 mg/zi-oral în zilele 1 - 21 și dexametazonă 40 mg/zi oral în zilele 1, 8, 15 și 22 ale unor cicluri repetate de câte 21 de zile, pentru până la șase cicluri de câte 21 de zile (24 săptămâni). Pacienții din ambele brațe au luat în mod continuu Rd: lenalidomidă 25 mg/zi oral în zilele 1-21 și dexametazonă 40 mg/zi oral în zilele 1, 8, 15 și 22 ale unor cicluri repetate de câte 28 de zile. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

Criteriul final primar de eficacitate al acestui studiu a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP). În total 523 de pacienți au fost înrolați în studiu, cu 263 de pacienți randomizați la Rvd și 260 de pacienți randomizați la Rd. Caracteristicile demografice și cele legate de boală ale pacienților la momentul inițial au fost bine echilibrate între brațe.

Rezultatele SFP, conform evaluării IRAC, la momentul analizei primare, folosind o delimitare stabilită pentru 5 noiembrie 2015 (50,6 luni de urmărire) a indicat o reducere de 24% a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea RVd (RR = 0,76; 95% ÎI 0,61, 0,94; p = 0,010). Valoarea mediană globală a SFP a fost de 42,5 luni (95% ÎI 34,0, 54,8) în brațul cu RVd versus 29,9 luni (95% ÎI 25,6, 38,2) în brațul cu Rd. Beneficiul a fost observat indiferent de eligibilitatea pentru transplant cu celule stem.

Rezultatele pentru studiu, folosind o delimitare stabilită pentru 1 decembrie 2016, care au indicat că mediana perioadei de urmărire pentru toți subiecții supraviețuitori a fost de 69 de luni, sunt prezentate în Tabelul 8. Beneficiul care a favorizat RVd a fost observat indiferent de eligibilitatea pentru transplant cu celule stem.

Tabelul 8. Rezumatul datelor de eficacitate globală

	Tratament inițial	
	RVd (cicluri de 3 săptămâni × 8) (N = 263)	Rd (cicluri de 4 săptămâni × 6) (N = 260)
SFP evaluat de IRAC (luni)		
Durata mediană ^a a SFP, luni (95% ÎI) ^b	41,7 (33,1, 51,5)	29,7 (24,2, 37,8)
RR [95% ÎI] ^c ; valoarea p ^d	0,76 (0,62, 0,94); 0,010	
Supraviețuirea globală (luni)		
Durata mediană a SG, luni (95% ÎI) ^b	89,1 (76,1, NE)	67,2 (58,4, 90,8)
RR [95% ÎI] ^c ; valoarea p ^e	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)
Urmărire (luni)		
Mediană ^f (min, max): toți pacienții	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

ÎI = interval de încredere; RR = raport de risc; max = maximum; min = minimum; NE = ne-estimabil; SG = supraviețuire globală; SFP = supraviețuire fără progresia bolii;

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b ÎI 95% bilateral față de timpul median.

^c Bazat pe modelul Cox nestratificat de riscuri proporționale ce compară funcțiile de risc asociate cu brațele de tratament (RVd:Rd).

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

^e Urmărirea mediană a fost calculată pe baza datei randomizării.

Data pentru delimitarea datelor = 1 decembrie 2016.

Rezultatele SG actualizate, folosind o delimitare stabilită pentru 1 mai 2018 (84,2 luni urmărire mediană pentru subiecții supraviețuitori) continuă să prezinte un avantaj SG pentru Rvd: RR = 0,73 (95% ÎÎ 0,57, 0,94; p = 0,014). Proporția subiecților în viață după 7 ani a fost de 54,7% în brațul cu Rvd versus 44,7% în brațul cu Rd.

- Lenalidomida în combinație cu dexametazonă la pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem

Siguranța și eficacitatea lenalidomidei au fost evaluate într-un studiu deschis de fază 3, multicentric, randomizat, pe 3 brațe (MM-020) la pacienți care aveau vârsta de 65 de ani sau peste sau, dacă aveau vârsta sub 65 de ani, nu erau candidați pentru transplant de celule stem deoarece au refuzat transplantul de celule stem sau transplantul de celule stem nu era disponibil pentru respectivul pacient din cauza costului sau din alte motive. Studiul (MM-020) a comparat lenalidomidă plus dexametazonă (Rd) administrate pe două durate diferite de timp (adică, până la apariția progresiei bolii [brațul cu Rd] sau până la optsprezece cicluri de câte 28 de zile [72 săptămâni, brațul cu Rd18]) cu melfalan, prednison și talidomidă (MPT) pentru maximum douăsprezece cicluri de câte 42 de zile (72 săptămâni). Pacienții au fost randomizați (1:1:1) în 1 din cele 3 brațe de tratament. Pacienții au fost stratificați la randomizare după vârstă (≤ 75 de ani versus >75 de ani), stadiu (stadiile I și II ISS versus stadiul III), și țară.

Pacienții din brațele Rd și Rd18 au luat lenalidomidă 25 mg o dată pe zi în zilele 1 până la 21 din cicluri de câte 28 de zile, conform protocolului brațului respectiv. Dexametazona 40 mg a fost administrată o dată pe zi în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Doza inițială și regimul pentru Rd și Rd18 au fost ajustate în funcție de vârstă și starea funcției renale (vezi pct. 4.2). Pacienții > 75 ani au primit o doză de dexametazonă de 20 mg o dată pe zi în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Toți pacienții au primit anticoagulare profilactică (heparină cu greutate moleculară mică, warfarină, heparină, aspirină în doză mică) în cursul studiului.

Obiectivul primar de eficacitate al acestui studiu a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP). În total, au fost înrolați în studiu 1623 de pacienți, cu 535 de pacienți randomizați pentru Rd, 541 de pacienți randomizați pentru Rd18 și 547 de pacienți randomizați pentru MPT. Caracteristicile demografice și cele legate de boală ale pacienților la momentul inițial au fost bine echilibrate între cele 3 brațe. În general, subiecții de studiu au avut o boală în stadiu avansat: din populația totală de studiu, 41% au avut stadiul III ISS, 9% au avut insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei [CLCr] < 30 ml/min). Vârsta mediană a fost 73 de ani în cele 3 brațe.

Într-o analiză actualizată a SFP, SFP2 și SG, folosind o delimitare stabilită pentru 3 martie 2014, în care durata de urmărire mediană pentru toți subiecții supraviețuitori a fost de 45,5 luni, rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 9:

Tabelul 9. Rezumatul datelor de eficacitate globală

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
SFP evaluat de investigator – (luni)			
Durata mediană ^a a SFP, luni (95% ÎÎ) ^b	26,0 (20,7, 29,7)	21,0 (19,7, 22,4)	21,9 (19,8, 23,9)
RR [95% ÎÎ] ^c ; valoarea p ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59, 0,80); $<0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61, 0,83); $<0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86, 1,14); 0,866		
PFS2^e – (luni)			
Durata mediană ^a SFP2, luni (95% ÎÎ) ^b	42,9 (38,1, 47,4)	40,0 (36,2, 44,2)	35,0 (30,4, 37,8)

RR [95% Î] ^c ; valoarea p ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63, 0,86); <0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78, 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69, 0,93); 0,004		
Supraviețuirea globală (luni)			
Durata mediană a SG, luni (95% Î) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2, 52,0)
RR [95% Î] ^c ; valoarea p ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62, 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75, 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69, 0,99); 0,034		
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)
Răspuns mielom^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 global: 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 anti mielom; Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; d = dexametazonă în doză mică; RR = raport de risc; IMWG = Grupul de lucru internațional pentru mielom; IRAC = Comisia independentă de evaluare a răspunsurilor; M = melfalan; max = maximum; min = minimum; NE = ne-estimabil; SG = supraviețuire globală; P = prednison; SFP = supraviețuire fără progresia bolii; RP = răspuns parțial; R = lenalidomidă; Rd = Rd administrată până la documentarea apariției progresiei bolii; Rd18 = Rd administrată timp de 18 cicluri; ES = eroare standard; T = talidomidă; RPFb = răspuns parțial foarte bun; vs = versus.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier. ^b Î 95% față de mediană.

^c Bazat pe modelul Cox de riscuri proporționale ce compară funcțiile de risc asociate cu brațele de tratament indicate. ^d Valoarea p se bazează pe testul log-rank nestratificat al diferențelor curbei Kaplan-Meier între brațele de tratament indicate. ^e Obiectiv exploratoriu (SFP2) ^f Mediana este parametrul statistic univariat fără ajustare pentru cenzurare.

^g Cea mai bună apreciere a răspunsului evaluat în faza de tratament a studiului (pentru definiții ale fiecărei categorii de răspuns, Data de delimitare a datelor = 24 mai 2013).

^h data de delimitare 24 mai 2013

- Lenalidomidă în combinație cu melfalan și prednison urmată de tratament de întreținere la pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant

Siguranța și eficacitatea lenalidomidei au fost evaluate într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, dublu orb, pe 3 brațe (MM-015) la pacienți cu vârsta de 65 de ani sau mai mare și care aveau creatinina serică < 2,5 mg/dl. Studiul a comparat lenalidomida în combinație cu melfalan și prednison (MPR) cu sau fără tratament de întreținere cu lenalidomidă până la apariția progresiei bolii, cu cea formată din melfalan și prednison pentru maximum 9 cicluri. Pacienții au fost randomizați în raport 1:1:1 în unul din cele 3 brațe de tratament. Pacienții au fost stratificați la randomizare după vârstă (≤ 75 de ani versus > 75 de ani) și stadiu (stadiile I și II ISS versus stadiul III).

Studiul a investigat utilizarea terapiei de combinație de tip MPR (melfalan 0,18 mg/kg oral în zilele 1 până la 4 ale unor cicluri repetate de câte 28 de zile; prednison 2 mg/kg oral în zilele 1 până la 4 ale unor cicluri repetate de câte 28 de zile; și lenalidomidă 10 mg/zi oral în zilele 1 până la 21 ale unor cicluri repetate de câte 28 de zile) pentru terapie de inducție, pentru cel mult 9 cicluri. Pacienții care au încheiat 9 cicluri sau care nu au putut încheia 9 cicluri datorită intoleranței au trecut la tratament de întreținere începând cu

lenalidomidă 10 mg oral în zilele 1 până la 21 ale unor cicluri repetate de câte 28 de zile, până la apariția progresiei bolii.

Obiectivul primar de eficacitate al acestui studiu a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP). În total, au fost înrolați în studiu 459 de pacienți, cu 152 de pacienți randomizați pentru MPR+R, 153 de pacienți randomizați pentru MPR+p și de pacienți randomizați pentru MPp+p. Caracteristicile demografice și cele legate de boală ale pacienților la momentul inițial au fost bine echilibrate între cele 3 brațe. Remarcabil, aproximativ 50% dintre pacienții înrolați în fiecare braț au avut următoarele caracteristici: stadiul III ISS și clearance-ul creatininei <60 ml/min. Vârsta mediană a fost 71 de ani în brațele MPR+R și MPR+p și de 72 de ani în brațul MPp+p.

Într-o analiză a SFP, SFP2 și SG, folosind o delimitare stabilită pentru aprilie 2013, în care durata mediană de urmărire pentru toți subiecții supraviețuitori a fost de 62,4 luni, rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 10:

Tabelul 10. Rezumatul datelor de eficacitate globală

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
SFP evaluat de investigator – (luni)			
Durata mediană ^a SFP, luni (95% ÎÎ)	27,4 (21,3, 35,0)	14,3 (13,2, 15,7)	13,1 (12,0, 14,8)
RR [95% ÎÎ]; valoarea p			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27, 0,50); <0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35, 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60, 1,01); 0,059		
SFP2 – (luni)^a			
Durata mediană ^a SFP2, luni (95% ÎÎ)	39,7 (29,2, 48,4)	27,8 (23,1, 33,1)	28,8 (24,3, 33,8)
RR [95% ÎÎ]; valoarea p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54, 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59, 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71, 1,19); 0,051		
Supraviețuirea globală (luni)			
Durata mediană ^a SG, luni (95% ÎÎ)	55,9 (49,1, 67,5)	51,9 (43,1, 60,6)	53,9 (47,3, 64,2)
RR [95% ÎÎ]; valoarea p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70, 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65, 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79, 1,45); 0,67		
Urmărire (luni)			
Mediana (min, max): toți pacienții	48,4 (0,8, 73,8)	46,3 (0,5, 71,9)	50,4 (0,5, 73,3)
Răspuns mielom evaluat de investigator n (%)			
RC	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
RP	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Boală stabilă (BS)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Răspuns neevaluabil (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)

Durata răspunsului evaluată de investigator (CR+PR) – (luni)			
Mediană ^a (95% Î)	26,5 (19,4, 35,8)	12,4 (11,2, 13,9)	12,0 (9,4, 14,5)

CI = interval de încredere; CR = răspuns complet; RR = raport de risc; M = melfalan; NE = neestimabil; SG = supraviețuire globală; p = placebo; P = prednison;

BP = boală progresivă; RP = răspuns parțial; R = lenalidomidă; BS = boală stabilă; RPFb = răspuns parțial foarte bun.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier

^b PFS2 (un obiectiv exploratoriu) a fost definit pentru toți pacienții (IDT) ca durata de timp de la randomizare până la începerea tratamentului antimielom (TAM) de linia a 3-a sau deces, pentru toți pacienții randomizați

Studii de susținere pentru mielomul multiplu nou diagnosticat

Un studiu deschis, randomizat, multicentric, de fază 3 (ECOG E4A03) a fost efectuat la 445 de pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat; 222 de pacienți au fost randomizați în brațul cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică și 223 de pacienți au fost randomizați în brațul cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard. Pacienții randomizați în brațul cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard au primit lenalidomidă 25 mg/zi în zilele 1 până la 21 la fiecare 28 de zile plus dexametazonă 40 mg/zi în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 și 17 până la 20 la fiecare 28 de zile pentru primele patru cicluri. Pacienții randomizați în brațul cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică au primit lenalidomidă 25 mg/zi în zilele 1 până la 21 la fiecare 28 de zile plus dexametazonă în doză mică – 40 mg/zi în zilele 1, 8, 15 și 22 la fiecare 28 de zile. În grupul cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică, 20 de pacienți (9,1%) au suferit cel puțin o întrerupere de doză, comparativ cu 65 de pacienți (29,3%) în brațul cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard.

Într-o analiză post-hoc, a fost observată o mortalitate mai scăzută în brațul cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică 6,8% (15/220) comparativ cu brațul cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard 19,3% (43/223), la populația de pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat, cu o durată mediană de urmărire de 72,3 săptămâni.

Totuși, în cazul unei durate de urmărire mai lungi, diferența în ceea ce privește supraviețuirea globală în favoarea grupului cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică tinde să descrească.

Mielom multiplu cu cel puțin o terapie anterioară

Siguranța și eficacitatea lenalidomidei au fost evaluate în două studii de fază 3, multicentrice, randomizate, dublu orb, controlate față de placebo, cu grupuri paralele de studiu (MM-009 și MM-010) care au comparat lenalidomida plus dexametazonă față de dexametazonă în monoterapie, la pacienți cu mielom multiplu tratați anterior. Dintre 353 de pacienți din studiile MM-009 și MM-010 care au primit lenalidomidă/dexametazonă, 45,6% au avut vârsta de 65 de ani sau peste. Dintre cei 704 pacienți evaluați în studiile MM-009 și MM-010, 44,6% au avut vârsta de 65 de ani sau peste.

În ambele studii, pacienții din grupul cu lenalidomidă/dexametazonă (len/dex) au luat 25 mg de lenalidomidă oral, o dată pe zi, în zilele 1 până la 21, și o capsulă corespunzătoare de placebo în zilele 22 până la 28 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Pacienții din grupul cu placebo/dexametazonă placebo/dex) au luat 1 capsulă de placebo în zilele 1 până la 21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Pacienții din ambele grupuri de tratament au luat 40 mg de dexametazonă oral, o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, de 9 până la 12, și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, pentru primele 4 cicluri de tratament. Doza de dexametazonă a fost redusă la 40 mg oral, o dată pe zi, în zilele 1 până la 4 ale fiecărui ciclu de 28 de zile după primele 4 cicluri de tratament. În ambele studii, tratamentul a fost continuat până la apariția progresiei bolii. În ambele studii, au fost permise ajustări ale dozei în funcție de constatările clinice și de laborator.

Criteriul final primar de eficacitate în ambele studii a fost timpul până la apariția progresiei bolii (TTP). În total, 353 de pacienți au fost evaluați în studiul MM-009; 177 în grupul len/dex și 176 în grupul placebo/dex și, în total, 351 de pacienți au fost evaluați în studiul MM-010; 176 în grupul len/dex și 175 în grupul placebo/dex.

În ambele studii, caracteristicile demografice și cele legate de boală la momentul inițial au fost comparabile între grupurile len/dex și placebo/dex. Ambele populații de pacienți au prezentat o vârstă mediană de 63 de ani, cu o valoare comparabilă a raportului între sexe. Statusul de performanță ECOG a fost comparabil între cele două grupuri, la fel și numărul și timpul tratamentelor anterioare.

Analizele interimare pre-planificate în ambele studii au arătat că len/dex a fost semnificativ superior din punct de vedere statistic ($p < 0,00001$) față de dexametazona singură în ceea ce privește obiectivul primar de eficacitate TTP (durata mediană de urmărire de 98,0 săptămâni). De asemenea, ratele de răspuns complet și răspuns global în brațul len/dex au fost semnificativ mai înalte decât în brațul placebo/dex, în ambele studii. Rezultatele acestor analize au condus ulterior la eliminarea regimului orb în ambele studii, pentru a permite pacienților din grupul placebo/dex să primească tratament cu combinația len/dex.

A fost efectuată o analiză extinsă de eficacitate având o durată mediană de urmărire de 130,7 săptămâni. Tabelul 9 sumarizează rezultatele analizelor de eficacitate a urmăririi – studiile MM-009 și MM-010 cumulate.

În această analiză extinsă cumulativă a urmăririi, TTP mediană a fost de 60,1 (95% ÎÎ: 44,3, 73,1) la pacienții tratați cu len/dex (N = 353) versus 20,1 săptămâni (95% ÎÎ: 17,7, 20,3) la pacienții tratați cu placebo/dex (N = 351). Mediana supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 48,1 săptămâni (95% ÎÎ: 36,4, 62,1) la pacienții tratați cu len/dex versus 20,0 săptămâni (95% ÎÎ: 16,1, 20,1) la pacienții tratați cu 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. Ratele pentru răspunsul complet (RC), răspunsul parțial (RP) și răspunsul global (RC+RP) în brațul cu len/dex au rămas semnificativ mai ridicate decât în brațul cu placebo/dex, în ambele studii. Mediana supraviețuirii globale în analiza de urmărire extinsă pe studiile cumulate este de 164,3 săptămâni (95% ÎÎ: 145,1, 192,6) la pacienții tratați cu len/dex versus 136,4 săptămâni (95% ÎÎ: 113,1, 161,7) la pacienții tratați cu placebo/dex. În ciuda faptului că 170 din 351 de pacienți randomizați la placebo/dex au primit lenalidomidă după apariția progresiei bolii sau după eliminarea regimului orb al studiilor, analiza cumulată a supraviețuirii globale a demonstrat un avantaj semnificativ statistic în privința supraviețuirii pentru len/dex în raport cu placebo/dex (RR = 0,833, 95% ÎÎ = [0,687, 1,009], $p=0,045$).

Tabelul 11. Sumarul rezultatelor analizelor de eficacitate de la data de delimitare pentru urmărirea extinsă – studiile MM-009 și MM-010 cumulate (date de delimitare 23 iulie 2008 și 2 martie 2008, respectiv)

Obiectiv	len/dex (N=353)	placebo/dex (N=351)	
Durata până la eveniment			RR [95% ÎÎ], valoarea p^a
Mediana duratei până la progresie [95% ÎÎ], săptămâni	60,1 [44,3, 73,1]	20,1 [17,7, 20,3]	0,350 [0,287, 0,426], $p < 0,001$
Mediana supraviețuirii fără progresie [95% ÎÎ], săptămâni	48,1 [36,4, 62,1]	20,0 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326, 0,473], $p < 0,001$
Mediana supraviețuirii globale [95% ÎÎ], săptămâni Rata supraviețuirii globale la 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			Raport de cote [95% ÎÎ], valoarea p^b
Răspunsul global [n, %] Răspunsul 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 Testul log rank cu două cozi care compară curbele de supraviețuire între grupele de tratament. ^b Testul chi-pătrat cu două cozi, corectat pentru continuitate

Sindroame mielodisplazice

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei au fost evaluate la pacienții cu anemie dependentă de transfuzie indusă de sindroamele mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar-1 asociate cu o anomalie citogenetică cu deleție 5q, cu sau fără anomalii citogenetice suplimentare, în două studii principale: un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu trei brațe, cu administrarea orală a două doze de lenalidomidă (10 mg și 5 mg) versus placebo (MDS-004); și un studiu de fază 2, multicentric, cu un singur braț, deschis, cu lenalidomidă (10 mg) (MDS-003).

Rezultatele prezentate mai jos reprezintă intenția de tratare a populației studiate în MDS-003 și MDS-004; cu rezultatele din subpopulația izolată Del (5q) prezentate și separat.

În studiul MDS-004, în care 205 pacienți au fost randomizați în mod egal pentru a li se administra lenalidomidă 10 mg, 5 mg sau placebo, analiza primară a eficacității a constat într-o comparație a ratelor de răspuns la independența față de transfuzie în brațele de tratament cu doze de lenalidomidă 10 mg și 5 mg față de brațul cu administrare de placebo (fază dublu-orb 16 până la 52 săptămâni și faza deschisă până la un total de 156 săptămâni). Pacienții care nu prezentau dovezi de cel puțin un răspuns eritroid minor după 16 săptămâni urmau să întrerupă tratamentul. Pacienții care au avut dovezi de cel puțin un răspuns eritroid minor puteau continua terapia până la recidiva eritroidă, progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă. Pacienților cărora li s-a administrat inițial placebo sau lenalidomidă 5 mg și nu au obținut cel puțin un răspuns eritroid minor după 16 săptămâni de tratament li s-a permis să treacă de la placebo la lenalidomidă 5 mg sau să continue tratamentul cu lenalidomidă la doze mai mari (5 mg la 10 mg).

În studiul MDS-003, în care la 148 de pacienți s-a administrat lenalidomidă în doză de 10 mg, analiza primară a eficacității a constat într-o evaluare a eficacității tratamentelor cu lenalidomidă pentru a obține ameliorarea hematopoietică la subiecții cu sindroame mielodisplazice cu risc scăzut sau intermediar.

Tabelul 12. Rezumatul rezultatelor eficacității – studiile MDS-004 (fază dublu-orb) și MDS-003, populație cu intenție de tratare.

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

[†] Subiecți tratați cu lenalidomidă 10 mg în 21 de zile din ciclurile de 28 de zile

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

* Majoritatea pacienților tratați cu placebo au întrerupt tratamentul dublu-orb din cauza lipsei de eficacitate după 16 săptămâni de tratament înainte de a intra în faza deschisă

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

[∞] Neatins (i.g. mediana nu a fost atinsă)

În MDS-004, o proporție semnificativ mai mare de pacienți cu sindroame mielodisplazice au atins obiectivul principal de independență față de transfuzie (>182 zile) cu lenalidomidă 10 mg, comparativ cu placebo (55,1% față de 6,0%). Dintre cei 47 de pacienți cu o anomalie citogenetică izolată Del (5q) și tratați cu lenalidomidă 10 mg, 27 de pacienți (57,4%) au obținut independență față de transfuzia de eritrocite.

Valoarea mediană a timpului până la independența față de transfuzie în brațul de tratament cu lenalidomidă 10 mg a fost de 4,6 săptămâni. Durata mediană a independenței față de transfuzie nu a fost atinsă în niciunul dintre

brațele 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 valoarea inițială în brațul de tratament cu doza de 10 mg a fost de 6,4 g/dl.

Obiectivele suplimentare ale studiului au inclus răspunsul citogenetic (în brațul de tratament cu doza de 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 progresia către leucemie mieloidă acută. Rezultatele răspunsului citogenetic și ale HRQoL au fost în concordanță cu constatările obiectivului primar și în favoarea tratamentului cu lenalidomidă în comparație cu placebo.

În MDS-003, o proporție mare de pacienți cu sindroame mielodisplazice au obținut independență de transfuzie (>182 zile) cu lenalidomidă 10 mg (58,1%). Timpul mediu până la independența de transfuzie a fost de 4,1 săptămâni. Durata mediană a independenței de transfuzie a fost de 114,4 săptămâni. Creșterea mediană a hemoglobinei (Hgb) a fost de 5,6 g/dl. Răspunsuri citogenetice majore și minore au fost observate la 40,9% și, respectiv, 30,7% dintre subiecți.

O proporție mare a subiecților incluși în MDS-003 (72,9%) și MDS-004 (52,7%) au utilizat anterior agenți de stimulare a eritropoezei.

Limfom cu celule de manta

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei au fost evaluate la pacienții cu limfom cu celule de manta într-un studiu de fază 2, multicentric, randomizat, deschis, comparat un singur agent, la alegerea investigatorului, la pacienții care au fost refractari la ultimul lor regim sau au recidivat de una până la trei ori (studiu MCL-002).

Au fost înrolați pacienții cu vârsta de cel puțin 18 ani cu LCM dovedită histologic și boală măsurabilă prin CT. A fost necesar ca pacienții să fi utilizat un tratament anterior adecvat cu cel puțin un regim de chimioterapie combinată. De asemenea, pacienții trebuiau să fie neeligibili pentru chimioterapie intensivă și/sau transplant în momentul includerii în studiu. Pacienții au fost randomizați 2:1 la lenalidomidă sau la brațul de control. Tratamentul ales de investigator a fost selectat înainte de randomizare și a constat în monoterapie fie cu clorambucil, citarabină, rituximab, fludarabină sau gemcitabină.

Lenalidomida a fost administrată oral în doză de 25 mg o dată pe zi în primele 21 de zile (Z1 până la Z21) de repetare a ciclurilor de 28 de zile, până la progresie sau toxicitate inacceptabilă. Pacienții cu insuficiență renală moderată urmau să utilizeze o doză inițială mai mică de lenalidomidă 10 mg pe zi, în același program.

Valoarea demografică inițială a fost comparabilă între brațul cu lenalidomidă și brațul de control. Ambele populații de pacienți au prezentat o vârstă medie de 68,5 ani, cu un raport bărbați/femei comparabil. Starea de performanță ECOG a fost comparabilă între ambele grupuri, la fel ca și numărul de terapii anterioare.

Obiectivul principal de eficacitate în studiul MCL-002 a fost supraviețuirea fără progresie (SFP).

Rezultatele eficacității pentru populația cu intenție de tratare (IdT) au fost evaluate de Comitetul Independent de Revizuire (IRC) și sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 13. Rezumatul rezultatelor eficacității – studiu MCL-002, populație cu intenție de tratare

	Brațul cu lenalidomidă N = 170	Brațul de control N = 84
SFP		
SFP, mediană^a [95% ÎI]^b (săptămâni)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
RR secvențială [95% ÎI]^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)
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, EP), n (%) [95% ÎI]^c Valoare p ^e	68 (40,0) [32,58, 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02, 19,37]
	< 0,001	
RRG (RC, RCn), n (%) [95% ÎI]^c Valoare p ^e	8 (4,7) [2,05, 9,06]	0 (0,0) [95,70, 100,00]
	0,043	
Median Durata de răspuns mediană^a [95% ÎI] (săptămâni)	69,6 [41,1, 86,7]	45,1 [36,3, 80,9]
Supraviețuire globală RR [95% ÎI]^c Test log-rank, valoare p	0,89 [0,62, 1,28]	
	0,520	

ÎI = interval de încredere; RRC = rata de răspuns complet; RC = răspuns complet; RCn = răspuns complet neconfirmat; CMD = Comitet de Monitorizare a Datelor; IdT = intenție de tratament; RH = rată de hazard; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Indexul internațional de prognostic în limfomul cu celule de mantă; 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 ÎI 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 ÎI 95% corespunzător

În studiul MCL-002 la populația cu IdT, a existat o creștere generală aparentă a deceselor în decurs de 20 de săptămâni în brațul cu lenalidomidă 22/170 (13%) față de 6/84 (7%) în brațul de control. La pacienții cu sarcină tumorală mare, cifrele corespunzătoare au fost 16/81 (20%) și 2/28 (7%) (vezi pct. 4.4).

Limfomul folicular

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei în combinație cu rituximab versus rituximab plus placebo a fost evaluată la pacienți cu iNHL recidivant/refractor incluzând LF într-un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, controlat în regim dublu orb (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Un total de 358 de pacienți, care aveau vârsta de cel puțin 18 ani, cu limfom de zonă marginală (LZM) sau LF de gradul 1, 2 sau 3a (CD20+ prin citometrie de flux sau histochimie), conform evaluării investigatorului sau patologului local, au fost randomizați în raportul 1:1. Subiecții au primit anterior cel puțin o cură de chimioterapie sistemică, imunoterapie sau chimioimunoterapie.

Lenalidomida a fost administrată oral, 20 mg o dată pe zi în primele 21 de zile ale unor cicluri repetate de câte 28 de zile, pentru 12 cicluri sau până când a apărut toxicitatea inacceptabilă. Doza de rituximab a fost de 375 mg/m² în fiecare săptămână din ciclul 1 (zilele 1, 8, 15 și 22) și în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile, de la ciclul 2 până la ciclul 5. Toate calculele dozei de rituximab au fost bazate pe suprafața corporală a pacientului (SC), folosind greutatea corporală reală a pacientului.

Caracteristicile demografice și cele legate de boală ale pacienților la momentul inițial au fost similare în cele 2 grupuri de tratament.

Criteriul final primar al studiului a fost compararea eficacității lenalidomidei în combinație cu rituximab față de rituximab plus placebo, la subiecți cu LF recidivant/refractor de gradul 1, 2 sau 3a, sau cu LZM. Determinarea eficacității s-a bazat pe SFP ca obiectiv primar, conform evaluării IRC folosind criteriile grupului de lucru internațional (IWG) din 2007, dar fără tomografie cu emisie de pozitroni (PET).

Criteriul final secundar al studiului a fost compararea siguranței lenalidomidei în combinație cu rituximab față de rituximab plus placebo. Alt obiectiv secundar a fost de a compara eficacitatea rituximab plus lenalidomidă versus rituximab plus placebo folosind următorii alți parametri de eficacitate: Rata de răspuns global (RRG), data RC și durata răspunsului (DoR) conform IWG 2007 fără PET și SG. Rezultatele de la populația generală incluzând LF și LZM au arătat că, printr-o urmărire mediană de 28,3 luni, studiul și-a atins obiectivul secundar de SFP cu un raport de risc (RR) (95% interval de încredere [ÎI])

de 0,45 (0,33, 0,61) valoarea $p < 0,0001$. Rezultatele pentru eficacitate de la populația cu limfom folicular sunt prezentate în Tabelul 14.

Tabelul 14: Sumarul datelor pentru eficacitate în limfomul folicular - Studiul CC-5013-NHL-007

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

^a Estimarea medianei din analiza Kaplan-Meier

^b Raportul de risc și intervalul său de încredere au fost estimate din modelul Cox proporțional de risc nestratificat.

^c Valoarea p din testul log-rank

^d Obiectivele secundare și exploratorii nu sunt controlate α

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

^f Intervalul de încredere exact pentru distribuția binomială.

Limfomul folicular la pacienți refractari la rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Un total de 232 de subiecți care aveau vârsta de cel puțin 18 ani, cu LF confirmat histologic (gradul 1, 2, 3a sau MZL), conform evaluării investigatorului sau patologului local, au fost înrolați pentru perioada inițială de tratament cu 12 cicluri de lenalidomidă plus rituximab. Subiecții care au atins RC/RCu, RP sau BS până la sfârșitul perioadei de inducție a tratamentului au fost randomizați pentru a intra în perioada de tratament de întreținere. Toți subiecții înrolați trebuiau să fi fost tratați anterior cu cel puțin tratament antilinfom sistemic. În contrast cu studiul NHL-007, studiul NHL-008 a inclus pacienți care au fost refractari la rituximab (niciun răspuns sau recădere în decurs de 6 luni de la tratamentul cu rituximab sau care au fost dublu refractari la rituximab și chimioterapie).

În perioada de inducție a tratamentului, lenalidomidă 20 mg a fost administrată în zilele 1-21 ale unor cicluri repetate de câte 28 de zile, pentru până la 12 cicluri, până la apariția toxicității inacceptabile, până la retragerea consimțământului sau până la apariția progresiei bolii. 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 a fiecărui al doilea ciclu de 28 de zile (ciclurile 3, 5, 7, 9 și 11), pentru până la 12 cicluri de tratament. Toate calculele dozei de rituximab au fost bazate pe suprafața corporală a pacientului (SC) și pe greutatea corporală reală.

Datele prezentate se bazează pe analiza interimară focalizată pe perioada de inducere a tratamentului, cu un singur braț. Determinările de eficacitate se bazează pe RRG prin cel mai bun răspuns în ceea ce privește criteriul final primar, folosind o modificare a criteriilor grupului de lucru internațional pentru răspunsuri (IWGRC). Obiectivul secundar a fost de a evalua alți parametri de eficacitate, precum DoR.

Tabelul 15: Rezumatul datelor de eficacitate globală (perioada de inducere–a tratamentului) - Studiul CC-5013-NHL-008

	Toți subiecții			Subiecți cu LF		
	Total N=187 ^a	Refractari la rituximab: Da N=77	Refractari la rituximab: Nu N=110	Total N=148	Refractari la rituximab: Da N=60	Refractari la rituximab: Nu N=88
RRG, n (%) (RC+RCu+RP)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
RRG, n (%) (RC+RCu)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Numărul de respondenți	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% de subiecți cu DoR^b ≥ 6 luni (95% Î^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 DoR^b ≥ 12 luni (95% Î^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)

Î = interval de încredere; DoR = durata răspunsului; LF = limfom folicular

^a Populația pentru analiză primară în acest studiu este populația evaluabilă pentru eficacitatea inducției (IEE). Durata răspunsului este definită ca durata (luni) de la răspunsul inițial (cel puțin RP) până la data apariției progresiei bolii sau a decesului, oricare a survenit prima.

^c Statistici obținute prin metoda Kaplan-Meier. 95% Î este bazat pe formula Greenwood.

Note: Analiza este efectuată numai pentru subiecți care au obținut RP sau mai mult, după data primei doze a tratamentului de inducție și înainte de orice tratament din perioada de întreținere și orice tratament anti-linfom ulterior din perioada de inducție. Procentajul se bazează pe numărul total de respondenți.

Populația pediatrică

Agencia Europeană pentru Medicamente (EMA) a acordat o derogare specifică pentru produs pentru Lenalidomidă Terapie la toate subgrupele de copii și adolescenți în condiții de neoplasm cu celule B mature. (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lenalidomida are un atom de carbon asimetric și, prin urmare, există în formele active optic S (-) și R(+). Lenalidomida este produsă ca amestec racemic. Lenalidomida este, în general, mai solubilă în solvenți organici dar prezintă cea mai mare solubilitate în tamponul HCl 0,1 N.

Absorbție

Lenalidomida este absorbită rapid în urma administrării orale la voluntarii sănătoși, în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice maxime apărând între 0,5 și 2 ore după administrarea dozei. La pacienți, la fel ca și la voluntarii sănătoși, concentrația maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) cresc proporțional cu creșterea dozei. Administrarea unor doze multiple nu cauzează o acumulare importantă a medicamentului. În plasmă, expunerile relative la enantiomerii S- și R- ai lenalidomidei sunt de aproximativ 56% și 44%, respectiv.

Administrarea concomitentă cu mese hiperlipidice și hipercalorice la voluntarii sănătoși reduce mărimea absorbției, ducând la o scădere de aproximativ 20% a ariei de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) și o scădere de 50% a C_{max} în plasmă. Pe de altă parte, în studiile principale de înregistrare pentru mielom multiplu și sindroame mielodisplazice, în care au fost stabilite eficacitatea și siguranța pentru lenalidomidă, medicamentul a fost administrat indiferent de aportul de alimente. Prin urmare, lenalidomida poate fi administrată cu sau fără alimente.

Analizele farmacocinetice populaționale au indicat faptul că rata de absorbție orală a lenalidomidei este similară la pacienții cu MM, SMD și LCM.

Distribuție

Legarea (^{14}C)-lenalidomidei pe proteinele plasmatice în condiții *in-vitro* a fost scăzută, cu nivelul mediu de legare pe proteine plasmatice de 23% și 29% la pacienții cu mielom multiplu și, respectiv, la voluntarii sănătoși.

Lenalidomida este prezentă în sperma umană (< 0,01% din doză) după administrarea a 25 mg/zi și medicamentul este nedetectabil în sperma unui subiect sănătos la 3 zile după încetarea 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 enzimele citocromului P450, sugerând faptul că administrarea lenalidomidei împreună cu medicamente care inhibă enzimele citocromului P450 este improbabil să genereze interacțiuni metabolice a medicamentelor la om. Studiile *in vitro* indică faptul că lenalidomida nu are efect inhibitor asupra CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A sau UGT1A1. Prin urmare, este improbabil ca lenalidomida să cauzeze orice interacțiuni medicamentoase relevante clinic atunci când este administrată concomitent cu substraturi ale acestor enzime.

Studiile *in vitro* indică faptul că lenalidomida nu este un substrat pentru proteina de rezistență la cancer mamar (BCRP) umană, transportatorii MRP1, MRP2 și MRP3 ai proteinei de rezistență la mai multe medicamente (MRP), transportatorii anionilor organici (OAT) OAT1 și OAT3, polipeptida 1B1 de transportare a anionilor organici (OATP1B1), transportatorii cationilor organici (OCT) OCT1 și OCT2, proteina de expulzare a mai multor medicamente și a toxinelor (MATE) MATE1 și noii transportori de cationi organici (OCTN) OCTN1 și OCTN2.

Studiile *in vitro* indică faptul că lenalidomida nu are efect inhibitor asupra pompei de evacuare a sării biliare umane (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 și OCT2.

Cea mai mare parte a lenalidomidei se elimină prin excreție urinară. Contribuția excreției renale la clearance-ul total la subiecții cu funcție renală normală a fost de 90%, cu 4% din lenalidomidă eliminată prin fecale.

Lenalidomida este slab metabolizată, 82% din doză fiind excretată prin urină în stare nemodificată. Hidroxilenalidomida și N-acetil-lenalidomida reprezintă 4,59% și, respectiv, 1,83% din doza excretată. Clearance-ul renal al lenalidomidei depășește rata de filtrare glomerulară și, prin urmare, este secretată și în mod activ într-o anumită măsură.

La doze de 5 până la 25 mg/zi, timpul de înjumătățire plasmatic este de aproximativ 3 ore la voluntarii sănătoși și variază între 3 și 5 ore la pacienții cu mielom multiplu, sindroame mielodisplazice sau limfom cu celule de manta.

Vârstnici

Nu au fost efectuate studii clinice dedicate pentru a evalua farmacocinetica lenalidomidei la vârstnici. Analizele populaționale de farmacocinetică au inclus pacienți cu vârsta cuprinsă între 39 și 85 de ani și au indicat faptul că vârsta nu influențează clearance-ul lenalidomidei (expunerea în plasmă). Întrucât pacienții vârstnici au o probabilitate mai mare de a prezenta o reducere a funcției renale, selectarea dozei trebuie să se facă cu grijă și ar fi prudent să fie monitorizată funcția renală.

Insuficiența renală

Farmacocinetica lenalidomidei a fost studiată la subiecți cu insuficiență renală datorată unor afecțiuni non-maligne. În acest studiu, au fost utilizate două metode pentru clasificarea funcției renale: clearance-ul urinar al creatininei, măsurat în decurs de 24 de ore, și clearance-ul creatininei estimat cu formula Cockcroft-Gault. Rezultatele indică faptul că pe măsură ce funcția renală scade (< 50 ml/min), clearance-ul total al lenalidomidei scade în mod proporțional, ajungându-se la o creștere a ASC. ASC a crescut de aproximativ 2,5, 4 și 5 ori la subiecții cu insuficiență renală moderată, insuficiență renală severă și boală renală în stadiu terminal, respectiv, comparativ cu un grup combinat format din subiecți cu funcție renală normală și subiecți cu insuficiență renală ușoară. Timpul de înjumătățire al lenalidomidei a crescut de la aproximativ 3,5 ore la subiecții cu clearance-ul creatininei > 50 ml/min la mai mult de 9 ore la subiecții cu funcție renală redusă la < 50 ml/min. Totuși, insuficiența renală nu a afectat absorbția orală a lenalidomidei. C_{max} a fost similară la subiecții sănătoși și la pacienții cu insuficiență renală. Aproximativ 30% din medicamentul aflat în organism a fost îndepărtat în cursul unei singure sesiuni de dializă, de 4 ore. Ajustările de doză recomandate la pacienții cu insuficiență renală sunt descrise la pct. 4.2.

Insuficiența hepatică

Analizele de farmacocinetică populațională au inclus pacienți cu insuficiență hepatică ușoară ($N=16$, bilirubina totală >1 până la $\leq 1,5 \times$ LSN sau AST $> LSN$) și indică faptul că insuficiență hepatică ușoară nu influențează clearance-ul lenalidomidei (expunerea în plasmă). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Alți factori intrinseci

Analizele de farmacocinetică populațională indică faptul că greutatea corporală (33 - 135 kg), sexul, rasa și tipul de malignitate hematologică (MM, SMD sau LCM) nu au un efect relevant clinic asupra clearance-ului lenalidomidei la pacienții adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

A fost efectuat un studiu de dezvoltare embriofetală la maimuțe, la care s-a administrat lenalidomidă în doze de la 0,5 până la 4 mg/kg/zi. Constatările acestui studiu au indicat faptul că lenalidomida a produs malformații externe incluzând anus neperforat și malformații ale extremităților superioare și inferioare părți ale extremităților îndoite, scurtate, malformate, malrotate și/sau absente, oligo și/sau polidactilie) la puii femelelor de maimuță care au primit substanța activă în cursul gestației.

De asemenea, au fost observate diferite efecte viscerale (modificarea culorii, focare roșii pe diferite organe, masă incoloră mică deasupra valvei atrioventriculare, vezică biliară mică, diafragmă malformată) la feteși individuali.

Lenalidomida are potențial de toxicitate acută; dozele letale minime după administrarea orală au fost > 2000 mg/kg și zi la rozătoare. Administrarea orală repetată de 75, 150 și 300 mg/kg și zi la șobolani timp de până la 26 de săptămâni a produs o creștere reversibilă, legată de tratament, a mineralizării bazinetului renal pentru toate cele 3 doze, în special la femele. Nivelul la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) a fost considerat a fi mai mic de 75 mg/kg și zi și este de aproximativ 25 de ori mai mare decât nivelul de expunere zilnic la om, conform expunerii indicate de ASC. Administrarea orală repetată a 4 și 6 mg/kg și zi la maimuțe timp de până la 20 de săptămâni a produs mortalitate și toxicitate semnificativă (scădere importantă în greutate, reducerea numărului celulelor sanguine roșii și albe și al trombocitelor, hemoragie de organ multiplă, inflamație a tractului gastrointestinal, limfoid și atrofie a măduvei osoase). Administrarea orală repetată a 1 și 2 mg/kg și zi la maimuțe timp de până la 1 an a produs modificări reversibile ale celularității măduvei osoase, o scădere ușoară a raportului celular mieloid/eritroid și atrofie a timusului. A fost observată o supresie ușoară a numărului celulelor albe sanguine la 1 mg/kg și zi, corespunzătoare aproximativ cu doza similară la om, conform comparațiilor ASC.

Studiile de mutagenitate *in vitro* (mutație bacteriană, limfocite umane, limfom de șoarece, transformare a celulelor de embrion de hamster sirian) și *in vivo* (micronuclei de șoarece) nu au relevat efecte legate de medicament, la nivel de genă sau de cromozom. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu lenalidomida.

Au fost efectuate anterior studii de toxicitate asupra dezvoltării la iepuri. În aceste studii, iepurii au primit 3, 10 și 20 mg/kg și zi pe cale orală. La doza de 10 și 20 mg/kg și zi a fost observată o absență a lobului intermediar pulmonar, în timp ce la doza de 20 mg/kg și zi s-au observat dependență de doză și rinichi deplasați. Cu toate că aceste efecte au fost observate la niveluri toxice materne, ele ar putea fi atribuite unui efect direct. De asemenea, au fost observate variații ale țesuturilor moi și scheletului la feteși la 10 și 20 mg/kg și zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Capsula

Lenalidomidă Terapie 10 mg/ 20 mg capsule

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

Lenalidomidă Terapie 5 mg capsule

Dioxid de titan (E171)
Gelatină

Lenalidomidă Terapie 7,5 mg capsule

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

Oxid galben de fer (E172)

Lenalidomidă Terapie 15 mg capsule

Dioxid de titan (E171)

Indigo carmin (E132)

Gelatină

Cerneală de imprimare

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Lenalidomidă Terapie capsule sunt ambalate în blistere din clorură de polivinil (PVC) transparentă - policlorotrifluoretilenă (PCTFE) / folie de aluminiu.

Lenalidomidă Terapie capsule sunt ambalate în cutii conținând 7, 14, 21, 28 sau 42 capsule.

Lenalidomidă Terapie capsule sunt ambalate în blistere perforate cu doze unitare din clorură de polivinil (PVC) transparentă/policlorotrifluoretilenă (PCTFE) / folie de aluminiu.

Lenalidomidă Terapie capsule sunt ambalate în cutii conținând 7 x 1, 14 x 1, 21 x 1, 28 x 1 sau 42 x 1 capsule.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie să fie deschise sau zdrobite. Dacă pulberea de lenalidomidă intră în contact cu pielea, pielea trebuie să fie spălată imediat și insistent cu apă și săpun. Dacă lenalidomida intră 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 consumabile atunci când manipulează blisterul sau capsula. După aceea, mănușile trebuie îndepărtate cu atenție pentru a preveni expunerea pielii, puse într-un sac de plastic din polietilenă sigilabil și eliminate în conformitate cu cerințele locale. Măinile trebuie spălate bine cu apă și săpun. Femeile gravide sau care

cred că ar putea fi gravide nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 4.2).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie returnat farmacistului pentru a fi eliminat în siguranță, în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124
Cluj-Napoca
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14180/2021/01-10
14181/2021/01-10
14182/2021/01-10
14183/2021/01-10
14184/2021/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024