

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomidă Labormed 5 mg capsule

Lenalidomidă Labormed 10 mg capsule

Lenalidomidă Labormed 15 mg capsule

Lenalidomidă Labormed 25 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lenalidomidă Labormed 5 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 5 mg.

Excipient (ți) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 107 mg.

Lenalidomidă Labormed 10 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 10 mg.

Excipient (ți) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 214 mg.

Lenalidomidă Labormed 15 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 15 mg.

Excipient (ți) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 120 mg .

Lenalidomidă Labormed 25 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 25 mg.

Excipient (ți) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Lenalidomidă Labormed 5 mg capsule

Capsule de mărime 2, cu cap opac de culoare verde și corp opac de culoare maro deschis, cu dimensiunea de 17,50 mm-18,50 mm, inscripționate cu „LP” pe capul capsulei și „638” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră, care conțin o pulbere albă.

#### Lenalidomidă Labormed 10 mg capsule

Capsule de mărime 0, cu cap opac de culoare galbenă și corp opac de culoare gri, cu dimensiunea de 21,20 mm-22,20 mm, inscripționate cu „LP” pe capul capsulei și „639” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră, care conțin o pulbere albă.

#### Lenalidomidă Labormed 15 mg capsule

Capsule de mărime 2, cu cap opac de culoare brună și corp opac de culoare gri, cu dimensiunea de 17,50 mm-18,50 mm, inscripționate cu „LP” pe capul capsulei și „640” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră, care conțin o pulbere albă.

#### Lenalidomidă Labormed 25 mg capsule

Capsule de mărime 0, cu cap opac de culoare albă și corp opac de culoare albă, cu dimensiunea de 21,20 mm-22,20 mm, inscripționate cu „LP” pe capul capsulei și „642” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră, care conțin o pulbere albă.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### Mielom multiplu

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

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

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

#### Limfom cu celule de manta

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

#### Limfom folicular

Lenalidomidă Labormed 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 Labormed trebuie supravegheat de către un medic cu experiență în administrarea tratamentelor citostatice.

Pentru toate indicațiile descrise mai jos:

- Acest regim de dozaj va fi modificat în funcție de datele clinice și de laborator (vezi pct. 4.4).

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

## Doze

### Mielom multiplu nou diagnosticat (MMND)

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

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

#### Doza recomandată

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

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

- Etapele reducerii dozelor

	Lenalidomidă <sup>1</sup>	Dexametazonă <sup>1</sup>
Doza inițială	25 mg	40 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg	12 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg	8 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg	4 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg	Nu este cazul

<sup>1</sup>Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

- Trombocitopenie

Când numărul de trombocite	A acțiune terapeutică recomandată
Scade la valori $< 25 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă pentru restul ciclului <sup>1</sup>
Revine la valori $\geq 50 \times 10^9/l$	Scăderea cu un nivel de dozaj la reluarea dozelor în ciclul următor

<sup>1</sup> În cazul apariției toxicității de limitare a dozei (TLD) > ziua 15 a unui ciclu, dozajul de lenalidomidă va fi întrerupt cel puțin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile.

- Numărul de neutrofile în valoare absolută (NAN) - neutropenia

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

	următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.
--	--

<sup>1</sup>La alegerea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se adaugă factorul de stimulare a coloniei de granulocite (G-CSF) și se menține doza de lenalidomidă.

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

*Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă, urmată de întreținere cu lenalidomidă și dexametazonă, la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant*

*Tratament inițial: Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă*

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

Doza inițială recomandată este de 25 mg lenalidomidă pe cale orală o dată pe zi, în zilele 1-14 din fiecare ciclu de 21 de zile, în asociere cu bortezomib și dexametazonă. Bortezomibul trebuie administrat prin injecție subcutanată (1,3 mg/m<sup>2</sup> suprafață corporală) de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8 și 11 din fiecare ciclu de 21 de zile. Pentru informații suplimentare cu privire la doză, programul și ajustările dozei de medicamente administrate cu lenalidomidă, vezi pct. 5.1 și Rezumatul Caracteristicilor Produsului corespunzător.

Sunt recomandate până la opt cicluri de tratament de 21 de zile (24 de săptămâni de tratament inițial).

*Continuarea tratamentului: Lenalidomidă în asociere cu dexametazonă până la progresie*

Continuați lenalidomida 25 mg pe cale orală o dată pe zi în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile în asociere cu dexametazonă. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

- Etapele reducerii dozelor

	<b>Lenalidomidă<sup>1</sup></b>
Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	20 mg
Nivel de dozaj -2	15 mg
Nivel de dozaj -3	10 mg
Nivel de dozaj -4	5 mg
Nivel de dozaj -5	2,5 mg

<sup>1</sup>Reducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi gestionată separat.

- Trombocitopenie

<b>Când numărul de trombocite</b>	<b>A acțiune terapeutică recomandată</b>
Scade la valori $< 30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 50 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă
Revine la valori $\geq 50 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

- Numărul de neutrofile în valoare absolută (NAN) - neutropenia

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

valori < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	
Revine la valori ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

<sup>1</sup>La alegerea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se adaugă factorul de stimulare a coloniei de granulocite (G-CSF) și se menține doza de lenalidomidă.

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

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie inițiat dacă Numărul de neutrofile în valoare absolută (NAN) < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l și/sau numărul de trombocite < 75 x 10<sup>9</sup>/L.

*Doza recomandată*

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

- Etapele reducerii dozelor

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

<sup>1</sup> Dacă neutropenia este singura formă de toxicitate la orice nivel de dozaj, se va adăuga factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) și se va menține nivelul de dozaj al lenalidomidei.

- Trombocitopenie

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

- Numărul de neutrofile în valoare absolută (NAN) - neutropenia

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

<sup>1</sup>La alegerea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se adaugă factorul de stimulare a coloniei de granulocite (G-CSF) și se menține doza de lenalidomidă.

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

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

*Doza recomandată*

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

- Etapele reducerii dozelor

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

<sup>1</sup>După 3 cicluri de întreținere cu lenalidomidă, doza poate fi crescută la 15 mg, o dată pe zi, pe cale orală, dacă este tolerată.

- Trombocitopenie

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

- NAN - neutropenie

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

<sup>1</sup>La alegerea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se adaugă factorul de stimulare a coloniei de granulocite (G-CSF) și se menține doza de lenalidomidă.

Mielom multiplu cu cel puțin un tratament anterior

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

*Doza recomandată*

Doza inițială recomandată este de 25 mg lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile. Doza recomandată de dexametazonă este de 40 mg, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4, 9 până la 12 și 17 până la 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pentru primele 4 cicluri de tratament și, ulterior, de 40 mg o dată pe zi, în zilele 1 până la 4, la fiecare 28 zile.

Medicii prescriptori trebuie să evalueze cu atenție doza de dexametazonă care va fi utilizată, luând în considerare afecțiunea și starea bolii pacientului.

- Etapele reducerii dozelor

	<b>Lenalidomidă</b>
Doza inițială	25 mg
Nivel de dozaj -1	15 mg
Nivel de dozaj -2	10 mg
Nivel de dozaj -3	5 mg

- Trombocitopenie

<b>Când numărul de trombocite</b>	<b>Acțiune terapeutică recomandată</b>
Scade pentru prima dată până la valori $< 30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $30 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă

Revine la valori  $\geq 30 \times 10^9/l$

Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

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

<sup>1</sup>La alegerea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se adaugă factorul de stimulare a coloniei de granulocite (G-CSF) și se menține doza 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 reducerii dozelor

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

- Trombocitopenie

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

când numărul de trombocite revine la $\geq 50 \times 10^9/l$ în orice moment	o dată pe zi.
--	---------------

- NAN – neutropenie

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

#### Înteruperea lenalidomidei

Pacienții fără cel puțin un răspuns eritroid minor în 4 luni de la inițierea terapiei, demonstrat prin cel puțin o reducere de 50% a necesităților de transfuzie sau, dacă nu sunt transfuzate, o creștere a hemoglobinei de 1g/dl, ar trebui să întrerupă tratamentul cu lenalidomidă.

#### Limfom cu celule de manta (LCM)

##### Doza recomandată

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

- Etapele reducerii dozelor

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

<sup>1</sup> - În țările în care capsula de 2,5 mg este disponibilă.

- Trombocitopenie

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

#### Numărul de neutrofile în valoare absolută (NAN) – neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată
----------	---------------------------------



<p>Scade la valori <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math> timp de cel puțin 7 zile sau scade la valori <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math> cu febră asociată (temperatură corporală <math>\geq 38,5^\circ C</math>) sau scade la valori <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math></p> <p>Revine la valori <math>\geq 1 \times 10^9/L</math></p>	<p>Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și efectuarea HLG cel puțin la fiecare 7 zile</p> <p>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1,)</p>
<p>Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub <math>1 \times 10^9/l</math> timp de cel puțin 7 zile sau sau scădere la valori <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math> cu febră asociată (temperatură corporală <math>\geq 38,5^\circ C</math>) sau scădere la valori <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math></p> <p>Revine la valori <math>\geq 1 \times 10^9/l</math></p>	<p>Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă</p> <p>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2, -3, -4 sau -5)</p> <p>Nu se administrează doze sub nivelul de dozaj -5</p>

### Limfom folicular (LF)

Tratamentul cu lenalidomidă nu trebuie început dacă NAN este  $< 1 \times 10^9/l$  și/sau numărul de trombocite  $< 50 \times 10^9/l$ , cu excepția cazului în care este secundară infiltrației limfomului măduvei osoase.

### *Doza recomandată*

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este de 20 mg, oral, o dată pe zi, în zilele 1 până la 21 a ciclurilor repetate de 28 de zile, pentru până la 12 cicluri de tratament. Doza inițială recomandată de rituximab este de  $375 \text{ mg/m}^2$  intravenos (IV) în fiecare săptămână în ciclul 1 (zilele 1, 8, 15 și 22) și ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile pentru ciclurile 2 până la 5.

### - Etapele reducerii dozelor

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

Pentru ajustări ale dozei datorate toxicității cu rituximab, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului corespunzător.

### - Trombocitopenie

<b>Când numărul de trombocite</b>	<b>Acțiune terapeutică recomandată</b>
Scade la valori $< 50 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și realizarea unei hemoleucograme complete la interval de cel puțin 7 zile
Revine la valori $\geq 50 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $50 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și realizarea unei hemoleucograme complete la interval de cel puțin 7 zile
Revine la valori $\geq 50 \times 10^9/l$	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3). Nu trebuie administrată o doză mai mică de nivelul -3.

- NAN - neutropenie

Când NAN	Acțiune terapeutică recomandată <sup>1</sup>
<p>Scade la valori <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> pentru minim 7 zile sau</p> <p>Scade la valori <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> în asociere cu temperatură corporală ridicată (<math>\geq 38,5^\circ C</math>) sau</p> <p>Scade la valori <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math></p> <p>Revine la valori <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math></p>	<p>Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și realizarea unei hemoleucograme complete la interval de cel puțin 7 zile</p> <p>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -1)</p>
<p>Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> pentru minim 7 zile sau scadere la valori <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> în asociere cu temperatură corporală ridicată (<math>\geq 38,5^\circ C</math>) sau scădere la valori sub <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math></p> <p>Revine la valori <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math></p>	<p>Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă și realizarea unei hemoleucograme complete la interval de cel puțin 7 zile</p> <p>Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2, -3). Nu trebuie administrată o doză mai mică de nivelul -3.</p>

<sup>1</sup>La latitudinea medicului, dacă neutropenia este singura toxicitate la orice nivel de doză, se adaugă factorul de stimulare a coloniei de granulocite (G-CSF) și se menține doza de lenalidomidă.

**Limfon cu celule de manta (LCM) sau limfom folicular LF**

*Sindromul lizei tumorale (SLT)*

Toți pacienții trebuie să beneficieze de profilaxie SLT (alopurinol, rasburicază sau echivalent conform indicațiilor instituționale) și să fie bine hidratați (pe cale orală) în prima săptămână a primului ciclu sau pentru o perioadă mai lungă, dacă este indicat clinic. Pentru a monitoriza SLT, pacienții trebuie să aibă un tablou chimic întocmit săptămânal în timpul primului ciclu și conform indicațiilor clinice. Tratamentul cu lenalidomidă poate fi continuat (mențineți doza) la pacienții cu SLT de laborator sau SLT clinică de Gradul 1 sau, la alegerea medicului, reduceți doza cu un nivel și continuați lenalidomida. Hidratarea intravenoasă viguroasă trebuie asigurată și gestionarea medicală adecvată în conformitate cu standardul local de îngrijire, până la corectarea anomaliilor electrolitice. Terapia cu rasburicază poate fi necesară pentru a reduce hiperuricemia. Spitalizarea pacientului va fi la alegerea medicului.

La pacienții cu SLT clinic de Gradul 2 până la 4, întrerupeți lenalidomida și obțineți un tablou chimic săptămânal sau după cum este indicat clinic. Hidratarea intravenoasă viguroasă trebuie asigurată și gestionarea medicală adecvată în conformitate cu standardul local de îngrijire, până la corectarea anomaliilor electrolitice. Terapia cu rasburicază și spitalizarea vor fi la latitudinea medicului. Când SLT tinde spre Gradul 0, reporniți tratamentul cu lenalidomidă la următoarea doză mai mică, la latitudinea medicului (vezi pct. 4.4).

*Reacția de exacerbare tumorală (RET)*

La alegerea medicului, lenalidomida poate fi continuată la pacienții cu reacție de exacerbare tumorală de Gradul 1 sau 2 (RET) fără întrerupere sau modificare. La latitudinea medicului, se poate administra terapia cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), corticosteroizi cu durată limitată și/sau analgezice narcotice. La pacienții cu RET de Gradul 3 sau 4, mențineți tratamentul cu lenalidomidă și inițiați terapia cu AINS, corticosteroizi și/sau analgezice narcotice. Când RET revine la  $\leq$  Gradul 1, reîncepeți tratamentul cu lenalidomidă la același nivel de doză pentru restul ciclului. Pacienții pot fi tratați pentru gestionarea simptomelor, conform indicațiilor pentru tratamentul RET de Gradul 1 și 2 (vezi pct. 4.4).

Toate indicațiile

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

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### Copii și adolescenți

Lenalidomidă Labormed nu trebuie utilizat la copiii și adolescenții de la naștere și până la o vârstă mai mică de 18 ani, din motive legate de probleme referitoare la siguranță (vezi pct. 5.1).

##### Vârstnici

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

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

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

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

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

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

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

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

##### *- Mielom multiplu: pacienți cu cel puțin un tratament anterior*

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

##### *Sindrom mielodisplazic*

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

##### *- Limfon cu celule de mantă,*

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

##### *Limfom folicular*

Pentru pacienții cu limfom folicular tratați cu lenalidomidă în asociere cu rituximab, rata generală a

reacțiilor adverse este similară pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mult, comparativ cu pacienții sub 65 de ani. Nu a fost observată o diferență generală de eficacitate între cele două grupe de vârstă.

#### Insuficiență renală

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

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și mielom multiplu, sindrom mielodisplazic, limfon cu celule de mantă, MCL sau limfom folicular. Următoarele ajustări ale dozelor sunt recomandate în momentul inițierii terapiei și pe parcursul tratamentului, în cazul pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă sau cu insuficiență renală în stadiu final. Nu există experiență cu studii de fază III privind insuficiența renală în stadiu final (IRSF) (Clcr < 30 ml/minut, necesitând dializă).

#### - Mielom multiplu

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

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

<sup>2</sup> În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

#### - SMD

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

<sup>1</sup> Pașii recomandați pentru reducerea dozei pe durata tratamentului și reluarea tratamentului pentru gestionarea neutropeniei sau trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 sau a altei toxicități de gradul 3 sau 4 considerată a fi asociată cu lenalidomida, după cum se descrie mai sus.

- LCM

Funcția renală (Cl <sub>Cr</sub> )	Ajustarea dozei în zilele 1 - 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile
Insuficiență renală moderată (30 ≤ Cl <sub>Cr</sub> < 50 ml/min)	10 mg o dată pe zi <sup>1</sup>
Insuficiență renală severă (Cl <sub>Cr</sub> < 30 ml/min, fără a necesita dializă)	7,5 mg o dată pe zi <sup>2</sup> 15 mg la fiecare două zile
Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) (Cl <sub>Cr</sub> < 30 ml/min, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă

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

<sup>2</sup> În țările în care capsula de 7,5 mg este disponibilă.

- LF

Funcția renală (CLcr)	Ajustarea dozei (zilele 1 – 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile)
Insuficiență renală moderată (30 ≤ CLcr < 60 ml/minut)	10 mg, o dată pe zi <sup>1,2</sup>
Insuficiență renală severă (CLcr < 30 ml/minut, fără a necesita dializă)	5 mg, o dată pe zi
Insuficiență renală în stadiu final (IRSF) (CLcr < 30 ml/minut, necesitând dializă)	5 mg, o dată pe zi. În zilele cu dializă, doza trebuie administrată după dializă

<sup>1</sup> Doza poate fi mărită la 15 mg o dată pe zi, după 2 cicluri, dacă pacientul a tolerat terapia.

<sup>2</sup> Pentru pacienții cu o doză inițială de 10 mg, în caz de reducere a dozei pentru a gestiona neutropenia de grad 3 sau 4 sau trombocitopenia sau alte toxicități de grad 3 sau 4, considerate a fi legate de lenalidomidă, nu dozați sub 5 mg în fiecare zi sau 2,5 mg o dată pe zi.

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

#### Insuficiență hepatică

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

#### Mod de administrare

Administrare orală.

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

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

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

- Femei gravide.
- Femei aflate în perioada fertilă, cu excepția cazului în care sunt îndeplinite toate condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Atunci când lenalidomida este administrată în combinație cu alte medicamente, trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului corespunzător înainte de începerea tratamentului.

##### Atenționări privind sarcina

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

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

##### Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă

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

- Vârsta  $\geq 50$  ani și amenoree instalată în mod natural de peste 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă.)
- Insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog.
- Salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente.
- Genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină.

##### Recomandări

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

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

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

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

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

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

### Contracepție

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

Următoarele exemple pot fi considerate metode contraceptive adecvate:

- Implantul
- Dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU)
- Acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
- Sterilizarea tubară
- Rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermelor cu rezultate negative
- Anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (de exemplu, desogestrel)

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

Implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate. Trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie. Dispozitivele intrauterine cu eliberare de cupru nu sunt, în general, recomandate, datorită riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie sau trombocitopenie.

### Teste de sarcină

Conform prevederilor locale, femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml, așa cum este descris în continuare. Această cerință include femeile aflate în perioada fertilă, care practică o abținere totală și continuă. În mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului

trebuie efectuate în aceeași zi. La femeile aflate în perioada fertilă, lenalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.

#### *Înainte de inițierea tratamentului*

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

#### *Monitorizarea pacientelor și încheierea tratamentului*

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

#### Precauții suplimentare

Pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate pentru eliminarea sigură. Pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv pe durata întreruperii dozelor) și timp de cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă. Profesioniștii din domeniul sănătății și personalul îngrijitor trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Femeile care sunt însărcinate sau suspectează că ar putea fi însărcinate nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 6.6).

#### Materiale educative, restricții privind prescrierea și distribuția

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fătului la lenalidomidă, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza personalului medical materiale educative care să accentueze atenționările privind efectul teratogen prevăzut al lenalidomidei și să ofere recomandări cu privire la utilizarea metodelor contraceptive înainte de începerea tratamentului, precum și la necesitatea efectuării testelor de sarcină. Medicul care prescrie tratamentul trebuie să informeze pacienții cu privire la riscul teratogen prevăzut și măsurile stricte de prevenire a sarcinii, specificate în Programul de prevenire a sarcinii și să pună la dispoziția pacienților broșura cu material educativ adecvat pentru pacient, cardul pacientului și/sau un instrument echivalent așa cum s-a convenit cu Autoritate Națională Competentă. În colaborare cu fiecare Autoritate Națională Competentă a fost implementat un program de acces controlat la nivel național. Programul de acces controlat include utilizarea unui card al pacientului și/sau un instrument echivalent pentru controlul prescrierii și/sau distribuției și de colectare a datelor detaliate referitoare la indicații, pentru a monitoriza utilizarea în afara indicațiilor de pe etichetă în cadrul teritoriului național. În mod ideal, testul de sarcină, eliberarea prescripției medicale și distribuția ar trebui să aibă loc în aceeași zi. Distribuția lenalidomidei la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă loc în interval de 7 zile de la prescriere și după un rezultat negativ al unui test de sarcină, supravegheat medical. Prescripțiile pentru femeile cu vârstă fertilă pot fi pentru o durată maximă de tratament de 4 săptămâni, conform schemelor de dozare aprobate (vezi pct. 4.2), iar rețetele pentru toți ceilalți pacienți pot fi pentru o durată maximă de tratament de 12 săptămâni.

#### Alte atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### *Infarctul miocardic*

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

##### *Evenimente de tromboembolie venoasă și arterială*

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



administrarea lenalidomidei în asociere cu melfalan și prednison

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

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

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

Se recomandă ca pacienții și medicii să urmărească cu atenție apariția semnelor și simptomelor de tromboembolie. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală dacă prezintă simptome cum sunt dispneea, durerea toracică, tumefierea membrelor superioare și inferioare. Se recomandă un tratament profilactic cu medicamente antitrombotice, în special la pacienții prezentând factori suplimentari de risc pentru apariția trombozei. Decizia administrării unui tratament antitrombotic profilactic trebuie luată după evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți în cazul fiecărui pacient. Dacă pacientul suferă orice eveniment tromboembolic, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie să se înceapă terapia anticoagulantă standard. După stabilizarea stării pacientului cu tratamentul anticoagulant și tratarea oricăror complicații ale evenimentului tromboembolic, tratamentul cu lenalidomidă poate fi reluat la doza inițială, în funcție de analiza beneficiu-risc. Pacientul trebuie să continue terapia anticoagulantă pe parcursul tratamentului cu lenalidomidă.

#### Hipertensiune pulmonară

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

#### *Neutropenie și trombocitopenie*

Efectele toxice principale care limitează doza de lenalidomidă sunt reprezentate de neutropenie și trombocitopenie. Pentru monitorizarea citopeniilor, la inițierea tratamentului cu lenalidomidă, săptămânal, în decursul primelor 8 săptămâni de tratament și, ulterior, lunar, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă, inclusiv determinarea numărului de leucocite și formula leucocitară, determinarea numărului de trombocite, a hemoglobinei și a hematocritului. La pacienții cu limfom cu celule de manta (LCM), schema de monitorizare trebuie să includă monitorizarea la fiecare 2 săptămâni în ciclurile 3 și 4 și la începutul fiecărui ciclu după aceea. În limfomul folicular (LF), schema de monitorizare trebuie să fie săptămânală, pentru primele 3 săptămâni ale ciclului 1 (28 de zile), la fiecare 2 săptămâni în timpul ciclurilor 2 până la 4, apoi la începutul fiecărui ciclu ulterior. Poate fi necesară întreruperea și/sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

În cazul apariției neutropeniei, medicul trebuie să ia în considerare posibilitatea utilizării factorilor de creștere pentru tratarea pacienților. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat episoadele febrile. Se recomandă ca pacienții și medicii să urmărească cu atenție apariția semnelor și simptomelor determinate de evenimentele hemoragice, inclusiv peteșii și epistaxis, în special în cazul pacienților cărora li se administrează medicamente concomitente care pot produce hemoragie (vezi pct. 4.8

Tulburări hemoragice).

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

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

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

În ansamblu, neutropenia de Gradul 4 a fost observată cu o frecvență mai mare în grupurile cu terapie de întreținere cu lenalidomidă comparativ cu grupurile cu terapie de întreținere cu placebo în cadrul a 2 studii care au evaluat întreținerea cu lenalidomidă la pacienții cu MMND care au fost supuși TACS (32,1% față de 26,7% [16,1% față de 1,8% după începerea tratamentului de întreținere în CALGB 100104 și respectiv, 16,4% față de 0,7% în IFM 2005-02). Evenimentele adverse cu neutropenie, apărute în urma tratamentului, care au dus la întreruperea tratamentului cu lenalidomidă, au fost raportate la 2,2% dintre pacienții din studiul CALGB 100104 și respectiv de 2,4% dintre pacienții din studiul IFM 2005-02. Neutropenia febrilă de grad 4, a fost raportată cu aceeași frecvență în ambele studii, în brațele de tratament de întreținere cu lenalidomidă, comparativ cu brațele de întreținere cu placebo (0,4% față de 0,5% [0,4% față de 0,5% după începerea terapiei de întreținere] în CALGB 100104 și respectiv de 0,3% față de 0% în IFM 2005 02). Pacienții trebuie consiliați să raporteze prompt episoadele febrile, putând fi necesară o întrerupere a tratamentului și/sau reduceri ale dozei (vezi pct. 4.2).

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

- Mielom multiplu nou diagnosticat (MMND): 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 mică în cadrul grupurilor de tratament cu lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă (RVd) decât în grupul comparator Rd (2,7% comparativ cu 5,9%) în studiul SWOG S0777. S-a raportat neutropenie febrilă de gradul 4 la frecvențe similare în grupul RVd și Rd (0,0% față de 0,4%). Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze prompt episoade febrile; poate fi necesară o întrerupere a tratamentului și/sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2). Trombocitopenia de gradul 3 sau 4 a fost observată cu o frecvență mai mare în brațul RVd comparativ cu brațul comparator Rd (17,2% față de 9,4%).

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

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

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

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

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

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

- Mielom multiplu: pacienți cu cel puțin un tratament anterior

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

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

#### Sindroame mielodisplazice

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

- Limfom cu celule în manta

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

- Limfom folicular

La pacienții cu limfom folicular, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și rituximab este asociat cu o incidență crescută de apariție a neutropeniei de gradul 3 sau 4, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo/rituximab. Neutropenia febrilă și trombocitopenia de gradul 3 sau 4 au fost observate cu o frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă/rituximab (vezi pct. 4.8).

#### *Tulburări tiroidiene*

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

#### *Neuropatia periferică*

Lenalidomida este asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, despre care se cunoaște că determină o neuropatie periferică gravă. Nu a fost înregistrată o creștere în apariția neuropatiei periferice la utilizarea lenalidomidei în asociere cu dexametazonă sau melfalan și prednison, la monoterapia cu lenalidomidă sau la utilizarea de lungă durată a lenalidomidei pentru tratamentul

MMND.

Combi-nația de lenalidomidă cu borte-zomib și dexame-tazonă administrat intravenos la pacienții cu mielom multiplu este asociată cu o frecvență mai mare de neuropatie periferică. Frecvența a fost mai mică atunci când borte-zomib a fost administrat subcutanat. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.8 și RCP pentru borte-zomib.

#### Reacția de exacerbare tumorală și sindromul de liză tumorală

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

#### - Limfom cu celule în manta (LCM)

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

#### - Limfom folicular

#### - LF

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

Este recomandată monitorizarea și evaluarea atentă a SLT. Pacienții trebuie să fie bine hidratați și să beneficieze de profilaxie SLT, pe lângă tablourile chimice săptămânale, în timpul primului ciclu sau mai mult, așa cum este indicat clinic (vezi pct. 4.2 și 4.8).

#### Încărcătura tumorală

#### - Limfom cu celule în manta

#### - LCM

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

#### Deces prematur

În cadrul studiului MCL-002, a existat o creștere generală evidentă a deceselor premature (în decurs de 20 săptămâni). Pacienții cu încărcătură tumorală mare la momentul inițial sunt supuși unui risc crescut de deces prematur, înregistrându-se 16/81 (20%) decese premature în grupul cu lenalidomidă și 2/28 (7%) decese premature în grupul de control. În decurs de 52 săptămâni, cifrele corespunzătoare au fost 32/81 (40%) și 6/28 (21%) (vezi pct. 5.1).

#### Evenimente adverse

În cadrul studiului MCL-002, în timpul ciclului de tratament 1, 11/81 (14%) pacienți cu încărcătură tumorală mare au fost retrași din tratament în grupul cu lenalidomidă, comparativ cu 1/28 (4%) în grupul de control. Principalul motiv pentru retragerea tratamentului pentru pacienții cu încărcătură tumorală mare în timpul ciclului de tratament 1 în grupul cu lenalidomidă a fost constituit de evenimentele adverse, 7/11 (64%). Prin urmare, pacienții cu încărcătură tumorală mare trebuie atent monitorizați pentru a depista reacțiile adverse (vezi pct. 4.8), inclusiv semnele de apariție a reacției de

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

#### *Reacții alergice și reacții cutanate severe*

S-au raportat cazuri de reacții alergice inclusiv angioedem, reacții anafilactice și reacții cutanate severe incluzând SSJ, TEN și RMESS cu utilizarea lenalidomidei (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele acestor reacții de către medicii lor și trebuie să li se recomande să solicite imediat asistență medicală dacă dezvoltă aceste simptome. Tratamentul cu lenalidomidă trebuie întrerupt în cazul în care se suspectează angioedem, reacție anafilactică, erupțiilor cutanate exfoliative sau buloase sau dacă se suspectează SSJ, NET sau RMESS și nu trebuie reluat după ce a fost întrerupt datorită apariției acestor reacții. Întreruperea sau oprirea tratamentului cu lenalidomidă trebuie luate în considerare în cazul altor forme de reacții cutanate, în funcție de severitate. Pacienții cu antecedente de reacții alergice în timpul tratamentului cu talidomidă, trebuie strict monitorizați, deoarece în literatura de specialitate s-a raportat o posibilă reacție încrucișată între lenalidomidă și talidomidă. Pacienților cu antecedente de erupție cutanată severă asociată cu tratamentul cu talidomidă nu trebuie să li se administreze lenalidomidă.

#### *Tumori maligne primare suplimentare*

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

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

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

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

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

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat (MMND) care au primit lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă, rata de incidență hematologică a TMPS a fost de 0,00 - 0,16 la 100 persoane-ani și rata de incidență a tumorilor solide TMPS, 0,21 - 1,04 la 100 persoane-ani.

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

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

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

#### Progresia către leucemie mieloidă acută (LMA) în SMD cu risc scăzut și intermediar-1

##### - Cariotip

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

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

##### - Statusul TP53

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

#### Progresia în alte neoplasme în limfomul cu celule de manta (LCM)

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

#### Tumori maligne primare suplimentare în limfomul folicular (LF)

Într-un studiu iNHL recidivat/refractor, care a inclus pacienți cu limfom folicular, nu a fost observat niciun risc crescut de TMPS în grupul de lenalidomidă/rituximab, comparativ cu grupul placebo/rituximab. TMPS hematologic al LMA a apărut la 0,29 la 100 de persoane-ani la grupul de lenalidomidă/rituximab comparativ cu 0,29 la 100 de persoane-ani la pacienții care au primit placebo/rituximab. Rata de incidență a TMPS-urilor tumorale solide plus solid (excluzând cancerele de piele non-melanom) a fost de 0,87 la 100 persoană-ani la grupul de lenalidomidă/rituximab, comparativ cu 1,17 la 100 de persoane-ani la pacienții care au primit placebo/rituximab până la 30,59 luni (între 0,6 și 50,9 luni).

Cancerele de piele non-melanom sunt riscuri identificate și cuprind carcinoamele cu celule scuamoase sau carcinoamele bazocelulare.

Medicii ar trebui să monitorizeze pacienții pentru dezvoltarea TMPS. Atât beneficiul potențial al lenalidomidei cât și riscul de TMPS ar trebui să fie luate în considerare atunci când se ia în considerare tratamentul cu lenalidomidă.

#### Tulburări hepatice

Insuficiența hepatică, incluzând cazurile letale, a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat lenalidomidă în cadrul unui tratament combinat: s-au raportat insuficiență hepatică acută, hepatită toxică, hepatită citolitică, hepatită colestatică și hepatită mixtă citolitică/colestatică. Mecanismele hepatotoxicității severe induse medicamentos rămân necunoscute, deși, în unele cazuri, boala hepatică

virală preexistentă, nivelurile inițiale ridicate ale enzimelor hepatice și, posibil, tratamentul cu antibiotice pot reprezenta factori de risc.

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

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

#### *Infecție cu sau fără neutropenie*

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

#### *Reactivare virală*

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

Unele dintre cazurile de reactivare virală au avut rezultat letal.

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

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

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

#### *Leucoencefalopatie multifocală progresivă*

Cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), inclusiv decese, au fost raportate în asociere cu lenalidomida. Prezența LMP a fost raportată la interval de câteva luni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu lenalidomidă. Cazurile au fost, în general, raportate la pacienții tratați concomitent cu dexametazonă sau tratați anterior cu alt tip de chimioterapie imunosupresoare. Medicii trebuie să monitorizeze pacienții la intervale regulate și să ia în considerare prezența LMP în diagnosticul diferențial la pacienții cu simptome neurologice nou apărute sau agravate, cu semne sau simptome cognitive sau comportamentale. Pacienții trebuie, de asemenea, sfătuiți să informeze partenerul de viață sau îngrijitorii cu privire la tratamentul urmat, deoarece este posibil ca aceștia să observe simptome pe care pacientul nu le observă singur.

Evaluarea pentru LMP trebuie să se bazeze pe consult neurologic, examinare prin rezonanță magnetică cerebrală și analiza lichidului cefalorahidian pentru depistarea ADN-ului virusului JC (JCV) prin amplificare genică a polimerazei (PCR) sau o biopsie cerebrală însoțită de un test pentru depistarea

JCV. Un rezultat negativ al testării PCR pentru depistarea JCV nu exclude prezența LMP. Monitorizarea și evaluarea suplimentare pot fi necesare dacă nu se poate stabili un diagnostic alternativ.

În cazul în care se suspectează prezența LMP, se va întrerupe administrarea altor doze până la excluderea prezenței LMP. În cazul în care se confirmă prezența LMP, administrarea de lenalidomidă trebuie oprită permanent.

#### *Pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat*

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

#### *Cataractă*

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

#### *Excipienți*

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

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

#### Contraceptivele orale

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu contraceptivele orale. Lenalidomida nu este un inductor enzimatic. Într-un studiu *in vitro* cu hepatocite umane, lenalidomida, în diferite concentrații testate, nu a provocat inducția CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4/5. În consecință nu se așteaptă o inducție care să ducă la scăderea eficacității medicamentelor, inclusiv a contraceptivelor hormonale, în cazul administrării lenalidomidei în monoterapie. Cu toate acestea, se cunoaște faptul că dexametazona este un inductor slab până la moderat al CYP3A4 și este posibil să afecteze și alte enzime și proteine de transport. Nu poate fi exclusă posibilitatea unei reduceri a eficacității contraceptivelor orale în timpul tratamentului cu lenalidomidă. Trebuie adoptate măsuri eficiente pentru evitarea sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).

#### Warfarina

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



### Digoxina

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

### Statine

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

### Dexametazona

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

### Interacțiuni cu inhibitorii glicoproteinei P (P-gp)

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

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

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

### Femei aflate în perioada fertilă / contracepția la bărbați și femei

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

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

### Sarcina

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

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

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

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

*Mielom multiplu nou diagnosticat (MMND): pacienții care au fost suferiți TACS și sunt tratați cu terapie de întreținere cu lenalidomidă*

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

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

- Pneumonie (10,6%; termen combinat) din IFM 2005-02, infecție pulmonară (9,4% [71,9% după începerea tratamentului de întreținere]), din CALGB 100104

În studiul IFM 2005-02, reacțiile adverse observate mai frecvent în timpul tratamentului de întreținere cu lenalidomidă versus placebo au fost:

- Neutropenie (60,8%), bronșită (47,4%), diaree (38,9%), nazofaringită (34,8%) spasme musculare (33,4%), leucopenie (31,7%), astenie (29,7%), tuse (27,3%), trombocitopenie (23,5%), gastroenterită (22,5%) și pirexie (20,5%).

În studiul CALGB 100104 reacțiile adverse observate mai frecvent în timpul tratamentului de întreținere cu lenalidomidă versus placebo au fost:

- neutropenie (79,0% [71,9% după începerea tratamentului de întreținere]), trombocitopenie (72,3% [61,6%]), diaree (54,5% [46,4%]), erupție cutanată (31,7% [25,0%]), infecția tractului respirator superior (26,8% [26,8%]), fatigabilitate (22,8% [17,9%]), leucopenie (22,8% [18,8%]) și anemie (21,0% [13,8%]).

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

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

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

Reacțiile adverse observate mai frecvent pentru lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă, comparativ cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă, au fost:

- Fatigabilitate (73,7%), neuropatie periferică (71,8%), trombocitopenie (57,6%), constipație (56,1%), hipocalcemie (50,0%).

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

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

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

Reacțiile adverse observate mai frecvent în cazul Rd sau Rd18 comparativ cu MPT au fost:

- Diaree (45,5%), fatigabilitate (32,8%), dorsalgie (32,0%), astenie (28,2%), insomnie (27,6%), erupții cutanate tranzitorii (24,3%), inapetență (23,1%), tuse (22,7%), pirexie (21,4%) și spasme musculare (20,5%).

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

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

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

Reacțiile adverse observate mai frecvent în cazul MPR+R sau MPR+p comparativ cu MPp+p au fost:

- Neutropenie (83,3%), anemie (70,7%), trombocitopenie (70,0%), leucopenie (38,8%), constipație (34,0%), diaree (33,3%), erupții cutanate tranzitorii (28,9%), febră (27,0%), edem periferic (25,0%), tuse (24,0%), inapetență (23,7%) și astenie (22,0%).

*Mielom multiplu: Pacienți cu cel puțin un tratament anterior*

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

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

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

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

*Sindroame mielodisplazice*

*SMD*

Profilul general de siguranță al lenalidomidei la pacienții cu sindroame mielodisplazice se bazează pe datele de la un număr total de 286 pacienți, provenite dintr-un studiu de Fază II și un studiu de Fază III (vezi pct. 5.1). În studiul de Fază II, toți cei 148 pacienți au primit tratament cu lenalidomidă. În studiul de Fază III, la 69 pacienți s-a administrat lenalidomidă 5 mg, la 69 pacienți s-a administrat lenalidomidă 10 mg și la 67 pacienți s-a administrat placebo pe parcursul fazei dublu-orb a studiului.

Majoritatea reacțiilor adverse a avut tendința de a apărea pe parcursul primelor 16 săptămâni de tratament cu lenalidomidă.

Reacțiile adverse grave includ:

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

Cele mai frecvent observate reacții adverse, care au apărut mai frecvent în grupurile la care s-a administrat lenalidomidă comparativ cu grupul de control în studiul de Fază III, 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 în manta

#### LCM

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 II randomizat, controlat, intitulat MCL-002 (vezi pct. 5.1).

În plus, reacțiile adverse la medicament provenite din studiul de susținere MCL-001 au fost incluse în tabelul 3.

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

- Neutropenie (3,6%), embolie pulmonară (3,6%), diaree (3,6%)

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent care au apărut mai frecvent în grupul cu lenalidomidă, comparativ cu grupul de control, în studiul MCL-002 au fost:

- Neutropenie (50,9%), anemie (28,7%), diaree (22,8%), oboseală (21,0%), constipație (17,4%), pirexie (16,8%) și erupție cutanată (inclusiv dermatită alergică) (16,2%).

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

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

Încărcătura tumorală mare a fost definită ca fiind cel puțin o leziune cu diametrul  $\geq 5$  cm sau 3 leziuni cu diametrul  $\geq 3$  cm.

### Limfom folicular

#### LF

Profilul general de siguranță al lenalidomidei în asociere cu rituximab la pacienții cu limfom folicular tratat anterior este bazat pe date dintr-un studiu de Fază 3 controlat randomizat la 294 de pacienți, NHL-007. În plus, în Tabelul 3 au fost incluse reacții adverse la medicamente din studiul de susținere NHL-008.

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

- Neutropenie febrilă (2,7%), embolie pulmonară (2,7%), pneumonie (2,7%)

În studiul NHL-007, reacțiile adverse observate mai frecvent la grupul de lenalidomidă/rituximab comparativ cu grupul placebo/rituximab (cu o frecvență mai mare de cel puțin 2% între grupuri) au fost:

- Neutropenie (58,2%), diaree (30,8%), leucopenie (28,8%), constipație (21,9%), tuse (21,9%) și oboseală (21,9%).

### Reacțiile adverse prezentate sub formă tabelară

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

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

### Rezumat sub formă de tabel pentru monoterapia în MM

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

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

<b>Aparate, sisteme și organe/Termen preferat</b>	<b>Toate reacțiile adverse/Frecvență</b>	<b>Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	<u>Foarte frecvente</u> Pneumonie <sup>1, 2</sup> , infecția tractului respirator superior, infecție neutropenică, bronșită <sup>1</sup> , gripă <sup>1</sup> , gastroenterită <sup>1</sup> , sinuzită, rinofaringită, rinită  <u>Frecvente</u> Infecție <sup>1</sup> , infecție urinară <sup>1,3</sup> , infecția tractului respirator inferior, infecție pulmonară <sup>1</sup>	<u>Foarte frecvente</u> Pneumonie <sup>1, 2</sup> , infecție neutropenică  <u>Frecvente</u> Sepsis <sup>1, 4</sup> , bacteriemie, infecție pulmonară <sup>1</sup> , infecție bacteriană a tractului respirator inferior, bronșită <sup>1</sup> , gripă <sup>1</sup> , gastroenterită <sup>1</sup> , herpes zoster <sup>1</sup> , infecție <sup>1</sup>
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	<u>Frecvente</u> Sindrom mielodisplazic <sup>1,3</sup>	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	<u>Foarte frecvente</u> Neutropenie <sup>1,5</sup> , neutropenie febrilă <sup>1,5</sup> , trombocitopenie <sup>1,5</sup> , anemie, leucopenie <sup>1</sup> , limfopenie	<u>Foarte frecvente</u> Neutropenie <sup>1,5</sup> , neutropenie febrilă <sup>1,5</sup> , trombocitopenie <sup>1,5</sup> , anemie, leucopenie <sup>1</sup> , limfopenie  <u>Frecvente</u> Pancitopenie <sup>1</sup>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<u>Foarte frecvente</u> Hipokaliemie	<u>Frecvente</u> Hipokaliemie, deshidratare
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<u>Foarte frecvente</u> Parestezie  <u>Frecvente</u> Neuropatie periferică <sup>6</sup>	<u>Frecvente</u> Cefalee
<b>Tulburări vasculare</b>	<u>Frecvente</u> Embolism pulmonar <sup>1,3</sup>	<u>Frecvente</u> Tromboză venoasă profundă <sup>1,5,7</sup>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<u>Foarte frecvente</u> Tuse  <u>Frecvente</u>	<u>Frecvente</u> Dispnee <sup>1</sup>

<b>Aparate, sisteme și organe/Termen preferat</b>	<b>Toate reacțiile adverse/Frecvență</b>	<b>Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență</b>
	Dispnee <sup>1</sup> , rinoree	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<u>Foarte frecvente</u> Diaree, constipație, durere abdominală, greață  <u>Frecvente</u> Vărsături, durere în partea superioară a abdomenului	<u>Frecvente</u> Diaree, vărsături, greață
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	<u>Foarte frecvente</u> Valori anormale ale testelor funcției hepatice	<u>Frecvente</u> Valori anormale ale testelor funcției hepatice
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<u>Foarte frecvente</u> Erupecie cutanată, xerodermie	<u>Frecvente</u> Erupecie cutanată, prurit
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<u>Foarte frecvente</u> Spasme musculare  <u>Frecvente</u> Mialgie, durere musculo-scheletală	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate, astenie, pirexie	<u>Frecvente</u> Fatigabilitate, astenie

<sup>1</sup> Reacțiile adverse raportate drept grave în studiile clinice la pacienții cu MMND care au fost supuși TSCA

<sup>2</sup> Se aplică numai reacțiilor adverse grave la medicament

<sup>3</sup> Vezi pct. 4.8 Descrierea reacțiilor adverse selectate

<sup>4</sup> Termenul EA combinat de „pneumonii” include următorii TP: bronhopneumonie, pneumonie lobară, pneumonie cu Pneumocystis jiroveci, pneumonie, pneumonie cu klebsiella, pneumonie cu legionella, pneumonie cu Mycoplasma, pneumonie pneumococică, pneumonie streptococică, pneumonie virală, tulburări pulmonare, pneumonită

<sup>5</sup> Termenul EA combinat de „sepsis” include următorii TP: sepsis bacterian, sepsis pneumococic, șoc septic, sepsis stafilococic

<sup>6</sup> Termenul EA combinat de „neuropatie periferică” include următorii termeni preferați (TP): neuropatie periferică, neuropatie periferică senzorială, polineuropatie

<sup>7</sup> Termenul EA combinat de „tromboză venoasă profundă” include următorii TP: tromboză venoasă profundă, tromboză, tromboză venoasă

*Rezumatul pentru tratamentul combinat, prezentat sub formă tabelară în MM*

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

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

<b>Aparate, sisteme și organe/Termen preferat</b>	<b>Toate reacțiile adverse/Frecvență</b>	<b>Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	<p><u>Foarte frecvente</u> Pneumonie<sup>1,2</sup>, infecția tractului respirator superior<sup>1</sup>, infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste)<sup>1</sup>, rinoфарingită, faringită, bronșită<sup>1</sup>, rinită</p> <p><u>Frecvente</u> Septicemie<sup>1,2</sup>, infecție pulmonară<sup>2</sup>, infecție de tract urinar<sup>1</sup>, sinuzită<sup>1</sup></p>	<p><u>Frecvente</u> Pneumonie<sup>1,2</sup>, infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste)<sup>1</sup>, septicemie<sup>1,2</sup>, celulită<sup>1</sup>, sepsis<sup>1,2</sup>, infecție pulmonară<sup>2</sup>, bronșită<sup>1</sup>, infecție de tract respirator<sup>2</sup>, infecție de tract urinar<sup>2</sup>, enterocolită infecțioasă</p>
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Carcinom bazocelular<sup>1,3</sup>, carcinom cutanat cu celule scuamoase<sup>1,3,4</sup></p>	<p><u>Frecvente</u> Leucemie mieloidă acută<sup>1</sup>, sindrom mielodisplazic<sup>1</sup>, carcinom celular scuamos<sup>1,3,5</sup></p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Leucemie acută cu limfocite T<sup>1</sup>, carcinom bazocelular<sup>1,3</sup>, sindrom de liză tumorală</p>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	<p><u>Foarte frecvente</u> Neutropenie<sup>1,2,3</sup>, trombocitopenie<sup>1,2,3</sup>, anemie<sup>0</sup>, tulburare hemoragică<sup>3</sup>, leucopenie, limfopenie</p> <p><u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă<sup>1,3</sup>, pancitopenie<sup>1</sup></p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Hemoliză, anemie hemolitică autoimună, anemie hemolitică</p>	<p><u>Foarte frecvente</u> Neutropenie<sup>1,2,3</sup>, trombocitopenie<sup>1,2,3</sup>, anemie<sup>1</sup>, leucopenii, limfopenie</p> <p><u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă<sup>1,3</sup>, pancitopenie<sup>1</sup>, anemie hemolitică</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Hipercoagulare, coagulopatie</p>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Hipersensibilitate<sup>3</sup></p>	
<b>Tulburări endocrine</b>	<p><u>Frecvente</u> Hipotiroidism</p>	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<p><u>Foarte frecvente</u> Hipokalemie<sup>1,2</sup>, hiperglicemie, hipoglicemie, hipocalcemie<sup>1</sup>, hiponatremie<sup>1</sup>, deshidratare<sup>2</sup>, inapetență<sup>2</sup>, scădere în greutate</p> <p><u>Frecvente</u> Hipomagnezemie, hiperuricemie, hipercalcemie<sup>6</sup></p>	<p><u>Frecvente</u> Hipokalemie<sup>1,2</sup>, hiperglicemie, hipocalcemie<sup>1</sup>, diabet zaharat<sup>1</sup>, hipofosfatemie, hiponatremie<sup>1</sup>, hiperuricemie, gută, deshidratare<sup>2</sup>, inapetență<sup>2</sup>, scădere în greutate</p>

<b>Aparate, sisteme și organe/Termen preferat</b>	<b>Toate reacțiile adverse/Frecvență</b>	<b>Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență</b>
<b>Tulburări psihice</b>	<u>Foarte frecvente</u> Depresie, insomnie  <u>Mai puțin frecvente</u> Pierderea libidoului	<u>Frecvente</u> Depresie, insomnie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<u>Foarte frecvente</u> Neuropatii periferice <sup>2</sup> , parestezie, amețeală <sup>2</sup> , tremor, disgeuzie, cefalee  <u>Frecvente</u> Ataxie, tulburări de echilibru, sincopă <sup>2</sup> , nevralgie, disestezie	<u>Foarte frecvente</u> Neuropatii periferice <sup>2</sup>  <u>Frecvente</u> Accident vascular cerebral <sup>1</sup> , amețeală <sup>2</sup> , sincopă <sup>2</sup> , nevralgie  <u>Mai puțin frecvente</u> Hemoragie intracraniană <sup>3</sup> , atac ischemic tranzitoriu, ischemie cerebrală
<b>Tulburări oculare</b>	<u>Foarte frecvente</u> Cataractă, vedere încețoșată  <u>Frecvente</u> Reducerea acuității vizuale	<u>Frecvente</u> Cataractă  <u>Mai puțin frecvente</u> Cecitate
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	<u>Frecvente</u> Surditate (inclusiv hipoacuzie), tinitus	
<b>Tulburări cardiace</b>	<u>Frecvente</u> Fibrilație atrială <sup>1,2</sup> , bradicardie  <u>Mai puțin frecvente</u> Aritmie, prelungirea intervalului QT, flutter atrial, extrasistole ventriculare	<u>Frecvente</u> Infarct miocardic (inclusiv acut) <sup>1,3</sup> , fibrilație atrială <sup>1,3</sup> , insuficiență cardiacă congestivă <sup>1</sup> , tahicardie, insuficiență cardiacă <sup>1,3</sup> , ischemie miocardică <sup>1</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>	<u>Foarte frecvente</u> Evenimente de tromboembolie venoasă <sup>3</sup> , predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară <sup>1,2,3</sup> , hipotensiune arterială  <u>Frecvente</u> Hipertensiune arterială, echimoză <sup>3</sup>	<u>Foarte frecvente</u> Evenimente de tromboembolie venoasă <sup>3</sup> , predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară <sup>1,2,3</sup>  <u>Frecvente</u> Vasculită, hipotensiune arterială <sup>2</sup> , hipertensiune arterială  <u>Mai puțin frecvente</u> Ischemie, ischemie periferică, tromboză de sinus venos intracranian
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<u>Foarte frecvente</u> Dispnee <sup>1,2</sup> , epistaxis <sup>3</sup> , tuse  <u>Frecvente</u> Disfonie	<u>Frecvente</u> Detresă respiratorie <sup>1</sup> , dispnee <sup>1,2</sup> , durere pleuritică <sup>2</sup> , hipoxie <sup>2</sup>



Aparate, sisteme și organe/Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<p><u>Foarte frecvente</u> Diaree<sup>1,2</sup>, constipație<sup>1</sup>, durere abdominală<sup>2</sup>, greață, vărsături<sup>2</sup>, dispepsie, xerostomie, stomatită</p> <p><u>Frecvente</u> Hemoragie gastro-intestinală (inclusiv hemoragie rectală, hemoragie hemoroidală, ulcer peptic hemoragic și gingivoragie)<sup>2,3</sup>, disfagie</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Colită, cecită</p>	<p><u>Frecvente</u> Hemoragie gastrointestinală<sup>1,2,3</sup>, obstrucție a intestinului subțire<sup>2</sup></p> <p>diaree<sup>2</sup>, constipație<sup>1</sup>, durere abdominală<sup>2</sup>, greață, vărsături<sup>2</sup></p>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	<p><u>Foarte frecvente</u> Valori crescute ale alaninaminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei</p> <p><u>Frecvente</u> Leziune hepatocelulară<sup>2</sup>, valori anormale ale testelor funcției hepatice<sup>1</sup>, hiperbilirubinemie</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiență hepatică<sup>3</sup></p>	<p><u>Frecvente</u> Colestază<sup>1</sup>, hepatotoxicitate, leziune hepatocelulară<sup>2</sup>, valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori anormale ale testelor funcției hepatice<sup>1</sup></p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiență hepatic<sup>3</sup></p>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<p><u>Foarte frecvente</u> Eruptions cutanate<sup>2</sup>, prurit</p> <p><u>Frecvente</u> Urticarie, hiperhidroză, xerodermie, hiperpigmentare cutanată, eczemă, eritem</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice<sup>2</sup>, modificarea culorii pielii, reacție de fotosensibilitate</p>	<p><u>Frecvente</u> Eruptions cutanate<sup>2</sup></p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice<sup>2</sup></p>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<p><u>Foarte frecvente</u> Hipotonie musculară<sup>2</sup>, spasme musculare, durere osoasă, durere și disconfort musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (inclusiv dorsalgie<sup>1,2</sup>), durere la nivelul extremităților, mialgie, artralgie<sup>1</sup></p> <p><u>Frecvente</u> Tumefiere articulară</p>	<p><u>Frecvente</u> Hipotonie musculară<sup>2</sup>, durere osoasă<sup>2</sup>, durere și disconfort musculo-scheletic și ale țesutului conjunctiv (inclusiv dorsalgie<sup>1,2</sup>)</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Tumefiere articulară</p>

<b>Aparate, sisteme și organe/Termen preferat</b>	<b>Toate reacțiile adverse/Frecvență</b>	<b>Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență</b>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	<p><u>Foarte frecvente</u> Insuficiență renală (inclusiv acută)<sup>1,2</sup></p> <p><u>Frecvente</u> Hematurie<sup>3</sup>, retenție urinară, incontinență urinară</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Sindrom Fanconi dobândit</p>	<p><u>Mai puțin frecvente</u> Necroză tubulară renală</p>
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	<p><u>Frecvente</u> Disfuncție erectilă</p>	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<p><u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate<sup>1,2</sup>, edem (inclusiv edem periferic), pirexie<sup>1,2</sup>, astenie, sindrom pseudogripal (inclusiv pirexie<sup>1,2</sup>, tuse, mialgie, durere musculo-scheletică, cefalee și frisoane)</p> <p><u>Frecvente</u> Durere toracică<sup>1,2</sup>, letargie</p>	<p><u>Frecvente</u> Fatigabilitate<sup>1,2</sup></p> <p>Frecvente Edem periferic, pirexie<sup>1,2</sup>, astenie</p>
<b>Investigații diagnostice</b>	<p><u>Foarte frecvente</u> Creșterea valorilor sangvine ale fosfatazei alcaline</p> <p><u>Frecvente</u> Creșterea nivelurilor proteinei C-reactive</p>	
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	<p><u>Frecvente</u> Cădere, contuzie<sup>3</sup></p>	

<sup>1</sup> Reacții adverse raportate ca grave în studiile clinice la pacienții cu mielom multiplu tratat cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă sau cu melfalan și prednison

<sup>2</sup> Reacțiile adverse raportate ca grave în studiile clinice la pacienții cu MMND care au primit lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

<sup>3</sup> Vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

<sup>4</sup> Se aplică numai reacțiilor adverse grave la medicamente

<sup>5</sup> Carcinomul cutanat cu celule scuamoase a fost raportat în cadrul studiilor clinice la pacienții cu mielom multiplu tratat anterior, la grupul cu lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu grupul de control

<sup>6</sup> Carcinomul celular scuamos a fost raportat în cadrul unui studiu clinic la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat, la grupul cu lenalidomidă/dexametazonă comparativ cu grupul de control.

#### Rezumatul pentru monoterapie, prezentat sub formă tabelară

Următoarele tabele derivă din date colectate în cadrul studiilor clinice principale privind monoterapia pentru SMD și LCM.

**Tabelul 3. RA adverse raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții cu sindroame mielodisplazice tratați cu lenalidomidă<sup>1</sup>**

<b>Aparate, sisteme și organe/Termen preferat</b>	<b>Toate reacțiile adverse/Frecvență</b>	<b>Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	<u>Foarte frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții cu microorganisme oportuniste) <sup>2</sup>	<u>Foarte recvente</u> Pneumonie <sup>2</sup>  <u>Frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții cu microorganisme oportuniste) <sup>2</sup> Bronșită
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie <sup>2,3</sup> Neutropenie <sup>2,3</sup> , Leucopenie, Anemie	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie <sup>2,3</sup> Neutropenie <sup>2,3</sup> , Leucopenie <sup>3</sup> Anemie <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă <sup>2,3</sup>
<b>Tulburări endocrine</b>	<u>Foarte frecvente</u> Hipotiroidism	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<u>Foarte frecvente</u> Inapetență  <u>Frecvente</u> Supraîncărcare cu fier Scădere în greutate	<u>Frecvente</u> Hiperglicemie <sup>2</sup> Inapetență
<b>Tulburări psihice</b>		<u>Frecvente</u> Modificări ale dispoziției <sup>2,4</sup>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<u>Foarte frecvente</u> Amețeală Cefalee  <u>Frecvente</u> Parestezie	
<b>Tulburări cardiace</b>		<u>Frecvente</u> Infarct miocardic acut <sup>2,3</sup> Fibrilație atrială <sup>2</sup> Insuficiență cardiacă <sup>2</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>	<u>Frecvente</u> Hipertensiune arterială Hematom	<u>Frecvente</u> Evenimente de tromboembolie venoasă, predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară <sup>2,3</sup>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<u>Foarte frecvente</u> Epistaxis <sup>3</sup>	

<b>Aparate, sisteme și organe/Termen preferat</b>	<b>Toate reacțiile adverse/Frecvență</b>	<b>Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență</b>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<p><u>Foarte frecvente</u>  Diaree<sup>2</sup>  Durere abdominală (inclusiv superioară),  Greață  Vărsături  Constipație</p> <p><u>Frecvente</u>  Xerostomie  Dispepsie</p>	<p><u>Frecvente</u>  Diaree<sup>2</sup>  Greață  Dureri dentare</p>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	<p><u>Frecvente</u>  Valori anormale ale testelor funcției hepatice</p>	<p><u>Frecvente</u>  Valori anormale ale testelor funcției hepatice</p>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<p><u>Foarte frecvente</u>  Erupții cutanate tranzitorii  Xerodermie</p>	<p><u>Frecvente</u>  Erupții cutanate  Prurit</p>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<p><u>Foarte frecvente</u>  Spasme musculare  Durere musculo-scheletică (inclusiv dorsalgie<sup>2</sup> și durere la nivelul extremităților)  Artralgie  Mialgie</p>	<p><u>Frecvente</u>  Dorsalgie<sup>2</sup></p>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		<p><u>Frecvente</u>  Insuficiență renală<sup>2</sup></p>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<p><u>Foarte frecvente</u>  Fatigabilitate  Edem periferic,  Sindrom pseudogripal (inclusiv pirexie, tuse, faringită, mialgie, durere musculo-scheletică, cefalee)</p>	<p><u>Frecvente</u>  Pirexie</p>
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>		<p><u>Frecvente</u>  Cădere</p>

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

<sup>1</sup> Algoritm aplicat pentru SMD:

- Un studiu de Fază III privind SMD (populația evaluată în regim dublu-orb în ceea ce privește siguranța, diferența dintre lenalidomidă 5/10 mg și placebo în regimul inițial de dozare apărând la cel puțin 2 subiecți)

- Toate evenimentele adverse legate de tratament apărute la  $\geq 5\%$  dintre subiecții tratați cu lenalidomidă și o diferență a proporției de cel puțin  $2\%$  între lenalidomidă și placebo.
- Toate evenimentele adverse de gradul 3 sau 4, legate de tratament, apărute la  $1\%$  dintre subiecții tratați cu lenalidomidă și o diferență a proporției de cel puțin  $1,0\%$  între lenalidomidă și placebo.
- Toate evenimentele adverse grave legate de tratament apărute la  $1\%$  dintre subiecții tratați cu lenalidomidă și o diferență a proporției de cel puțin  $1\%$  între lenalidomidă și placebo.
- Studiu de Fază II cu privire la SMD
  - Toate evenimentele adverse legate de tratament apărute la  $\geq 5\%$  dintre subiecții tratați cu lenalidomidă
  - Toate evenimentele adverse de gradul 3 sau 4 legate de tratament, apărute la  $1\%$  dintre subiecții tratați cu lenalidomidă
  - Toate evenimentele adverse grave legate de tratament, apărute la  $1\%$  dintre subiecții tratați cu lenalidomidă

<sup>2</sup> Evenimente adverse raportate ca fiind grave în studiile clinice cu privire la sindroamele mielodisplazice.

<sup>3</sup> Vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

<sup>4</sup> Modificarea dispoziției a fost raportată ca eveniment advers grav, frecvent în studiul de Fază III cu privire la SMD; nu a fost raportată ca eveniment advers de gradul 3 sau 4.

Tabelul 4. RA raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții cu LCM tratați cu lenalidomidă

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse/Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4/Frecvență
<b>Infecții și infestări</b>	<p>Foarte frecvente</p> <p>Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste)<sup>1</sup>, Rinofaringită Pneumonie<sup>1</sup></p> <p>Frecvente</p> <p>Sinuzită</p>	<p>Frecvente</p> <p>Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste)<sup>1</sup>, Pneumonie<sup>1</sup></p>
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	<p>Frecvente</p> <p>Reacție de exacerbare tumorală</p>	<p>Frecvente</p> <p>Reacție de exacerbare tumorală, Cancer de piele cu celule scuamoase<sup>1,2</sup> Carcinom cu celule bazale<sup>1,2</sup></p>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	<p>Foarte frecvente</p> <p>Trombocitopenie<sup>2</sup> Neutropenie<sup>1,2</sup> Leucopenie<sup>1</sup> Anemie<sup>1</sup></p> <p>Frecvente</p> <p>Neutropenie febrilă<sup>1,2</sup></p>	<p>Foarte frecvente</p> <p>Trombocitopenie<sup>2</sup> Neutropenie<sup>1,2</sup> Anemie<sup>1</sup></p> <p>Frecvente</p> <p>Neutropenie febrilă<sup>1,2</sup> Leucopenie<sup>1</sup></p>

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<p>Foarte frecvente</p> <p>Inapetență</p> <p>Scădere în greutate</p> <p>Hipokaliemie</p> <p>Frecvente</p> <p>Deshidratare<sup>1</sup></p>	<p>Frecvente</p> <p>Deshidratare<sup>1</sup></p> <p>Hiponatremie</p> <p>Hipocalcemie</p>
<b>Tulburări psihice</b>	<p>Frecvente</p> <p>Insomnie</p>	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<p>Frecvente</p> <p>Disgeuzie</p> <p>Cefalee</p> <p>Neuropatie periferică</p>	<p>Frecvente</p> <p>Neuropatie periferică senzorială,</p> <p>Letargie</p>
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	<p>Frecvente</p> <p>Vertij</p>	
<b>Tulburări cardiace</b>		<p>Frecvente</p> <p>Infarct miocardic (inclusiv acut)<sup>1,2</sup>,</p> <p>Insuficiență cardiacă</p>
<b>Tulburări vasculare</b>	<p>Frecvente</p> <p>Hipotensiune arterială<sup>1</sup></p>	<p>Frecvente</p> <p>Tromboză venoasă profundă<sup>1</sup>,</p> <p>Embolie pulmonară<sup>1,2</sup></p> <p>Hipotensiune<sup>1</sup></p>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<p>Foarte frecvente</p> <p>Dispnee<sup>1</sup></p>	<p>Frecvente</p> <p>Dispnee<sup>1</sup></p>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<p>Foarte frecvente</p> <p>Diaree<sup>1</sup></p> <p>Greață<sup>1</sup></p> <p>Vărsături<sup>1</sup></p> <p>Constipație</p> <p>Frecvente</p> <p>Durere abdominală<sup>1</sup></p>	<p>Frecvente</p> <p>Diaree<sup>1</sup></p> <p>Durere abdominală<sup>1</sup></p> <p>Constipație</p>
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<p>Foarte frecvente</p> <p>Erupții cutanate tranzitorii (inclusiv dermatită alergică)</p> <p>Prurit</p> <p>Frecvente</p> <p>Transpirații nocturne</p> <p>Xerodermie</p>	<p>Frecvente</p> <p>Erupții cutanate tranzitorii</p>

<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<p>Foarte frecvente</p> <p>Spasme musculare</p> <p>Dorsalgie</p> <p>Frecvente</p> <p>Artralgie</p> <p>Durere la nivelul extremităților,</p> <p>Slăbiciune musculară<sup>1</sup></p>	<p>Frecvente</p> <p>Dorsalgie</p> <p>Slăbiciune musculară<sup>1</sup></p> <p>Artralgie</p> <p>Durere la nivelul extremităților</p>
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		<p>Frecvente</p> <p>Insuficiență renală<sup>1</sup></p>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<p>Foarte frecvente</p> <p>Fatigabilitate</p> <p>Astenie<sup>1</sup></p> <p>Edem periferic</p> <p>Sindrom pseudogripal (inclusiv pirexie<sup>1</sup>, tuse)</p> <p>Frecvente</p> <p>Frisoane</p>	<p>Frecvente</p> <p>Pirexie<sup>1</sup></p> <p>Astenie<sup>1</sup></p> <p>Fatigabilitate</p>

Algoritm aplicat pentru LCM:

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

<sup>1</sup> Evenimente adverse raportate ca fiind grave în studiile clinice cu privire la LCM.

<sup>2</sup> Vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Rezumatul pentru tratamentul combinat în LF, prezentat în formă tabelară*

Următorul tabel derivă din date colectate în cadrul studiilor principale (NHL-007 și NHL-008) din folosirea lenalidomidei în combinație cu rituximab pentru pacienții cu LF.

Tabelul 5: RA raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții cu limfom folicular tratați cu lenalidomidă în asociere cu rituximab

<b>Aparate, sisteme și organe/Termen preferat</b>	<b>Toate reacțiile adverse/Frecvență</b>	<b>Reacțiile adverse de Gradul 3-4/Frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	<u>Foarte frecvente</u> Infecția tractului respirator superior  <u>Frecvente</u> Pneumonie <sup>1</sup> , gripă, bronșită, sinuzită, infecție de tract urinar	<u>Frecvente</u> Pneumonie <sup>1</sup> , sepsis <sup>1</sup> , infecție pulmonară, bronșită, gastroenterită, sinuzită, infecție de tract urinar, celulită <sup>1</sup>
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>	<u>Foarte frecvente</u> Reacție de exacerbare tumorală  <u>Frecvente</u> Cancer de piele cu celule scuamoase <sup>1,2,3</sup>	<u>Frecvente</u> Carcinom cu celule bazale <sup>1,2</sup>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	<u>Foarte frecvente</u> Neutropenie <sup>1,2</sup> , anemie <sup>1</sup> , trombocitopenie <sup>2</sup> , leucopenii <sup>4</sup> , limfopenie <sup>5</sup>	<u>Foarte frecvente</u> Neutropenie <sup>1,2</sup>  <u>Frecvente</u> Anemie <sup>1</sup> , trombocitopenie <sup>2</sup> , neutropenie febrilă <sup>1</sup> , pancitopenie, leucopenie <sup>4</sup> , limfopenie <sup>5</sup>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	<u>Foarte frecvente</u> Inapetență, hipokaliemie  <u>Frecvente</u> Hipofosfatemie, deshidratare	<u>Frecvente</u> Deshidratare <sup>0</sup> , hipercalcemie <sup>1</sup> , hipokaliemie, hipofosfatemie, hiperuricemie
<b>Tulburări psihice</b>	<u>Frecvente</u> Depresie, insomnie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	<u>Foarte frecvente</u> Cefalee, amețeli  <u>Frecvente</u> Neuropatie senzorială periferică, disgeuzie	<u>Frecvente</u> Sincopă
<b>Tulburări cardiace</b>	<u>Mai puțin frecvente</u> Aritmie <sup>1</sup>	<u>Frecvente</u> Infarct miocardic acut <sup>1,2</sup> , insuficiență cardiacă <sup>1</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>	<u>Frecvente</u> Hipotensiune arterială	<u>Frecvente</u> Embolie pulmonară <sup>1,2</sup> , hipotensiune <sup>1</sup>
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<u>Foarte frecvente</u> Dispnee <sup>1</sup> , tuse  <u>Frecvente</u> Durere orofaringeală, disfonie	<u>Frecvente</u> Dispnee <sup>1</sup>



<b>Aparate, sisteme și organe/Termen preferat</b>	<b>Toate reacțiile adverse/Frecvență</b>	<b>Reacțiile adverse de Gradul 3-4/Frecvență</b>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	<u>Foarte frecvente</u> Durere abdominală <sup>1</sup> , diaree, constipație, greață <sup>1</sup> , vărsături <sup>1</sup> , dispepsie  <u>Frecvente</u> Durere abdominală <sup>1</sup> , stomatită, xerostomie	<u>Frecvente</u> Diaree <sup>1</sup> , durere abdominală <sup>1</sup> , constipație, stomatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	<u>Foarte frecvente</u> Erupecii cutanate <sup>6</sup> , prurit  <u>Frecvente</u> Transpirații nocturne, xerodermie, eritem	<u>Frecvente</u> Erupecii cutanate <sup>6</sup> , prurit
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	<u>Foarte frecvente</u> Spasme musculare, dorsiografie,  <u>Frecvente</u> Durere la nivelul extremităților, slăbiciune musculară, durere la nivel musculo-scheletal, mialgie, durere la nivel cervical	<u>Frecvente</u> Slăbiciune musculară <sup>1</sup> , durere la nivel cervical
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>		<u>Frecvente</u> Insuficiență renală acută <sup>1</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	<u>Foarte frecvente</u> Pirexie, fatigabilitate, astenie, edem periferic  <u>Frecvente</u> Indispoziție, frisoane	<u>Frecvente</u> Fatigabilitate, astenie
<b>Investigații diagnostice</b>	<u>Foarte frecvente</u> Valori crescute ale alanin aminotransferazei  <u>Frecvente</u> Scădere în greutate, creștere a bilirubinemiei	

Algoritm aplicat pentru limfomul folicular

Studiu clinic controlat de Fază 3:

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

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

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

1 Evenimente adverse raportate ca fiind grave în studiile clinice cu privire la limfomul follicular  
2 Vezi pct 4.8 “Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

3 Se aplică numai pentru reacțiilor adverse grave la medicament

4 Leucopenia include următorii TP leucopenie și număr scăzut de leucocite

5 Limfopenia include următorii TP limfopenie și număr scăzut de limfocite

6 Erupțiile cutanate includ următorii TP: erupții cutanate și erupții cutanate generalizate

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

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

Tabelul 6: RA raportate în utilizarea ulterioară punerii pe piață la pacienții tratați cu lenalidomidă

<b>Aparate, sisteme și organe/Termen preferat</b>	<b>Toate RA/Frecvență</b>	<b>RA de Gradul 3-4/Frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Infecții virale, inclusiv reactivarea virusului varicelo-zosterian și a VHB	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Infecții virale, inclusiv reactivarea virusului varicelo-zosterian și a VHB
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</b>		<u>Rare</u> Sindrom de liză tumorală
<b>Tulburări hematologice și limfatic</b>	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Hemofilie dobândită	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	<u>Rare</u> Reacție anafilactică <sup>1</sup>  <u>Cu frecvență necunoscută</u> Respingere transplant de organ solid	<u>Rare</u> Reacție anafilactică <sup>1</sup>
<b>Tulburări endocrine</b>	<u>Frecvente</u> Hipertiroidism	
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	<u>Mai puțin frecvente</u> <u>Hipertensiune pulmonară</u>	<u>Rare</u> <u>Hipertensiune pulmonară</u>  <u>Cu frecvență necunoscută</u> Pneumonie interstițială
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		<u>Cu frecvență necunoscută</u> Pancreatită, perforație gastro-intestinală (inclusiv perforații ale diverticulului, intestinului subțire și gros) <sup>1</sup>
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Insuficiență hepatică acută <sup>1</sup> , hepatită toxică <sup>1</sup> , hepatită citolitică <sup>1</sup> , hepatită colestatică <sup>1</sup> , hepatită mixtă citolitică/colestatică <sup>1</sup>	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Insuficiență hepatică acută <sup>1</sup> , hepatită toxică <sup>1</sup>

Aparate, sisteme și organe/Termen preferat	Toate RA/Frecvență	RA de Gradul 3-4/Frecvență
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		<u>Mai puțin frecvente</u> Angioedem <u>Rare</u> Sindrom Stevens-Johnson <sup>1</sup> , necroliză epidermică toxică <sup>1</sup> <u>Cu frecvență necunoscută</u> Vasculită leucocitoclastică, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice <sup>1</sup>

<sup>1</sup> vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Teratogenitate*

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

##### *Neutropenie și trombocitopenie*

- **MMND:** pacienții care au fost supuși TACS și sunt tratați cu terapie de întreținere cu lenalidomidă

Terapia de întreținere cu lenalidomidă după TSCA este asociată cu o frecvență mai mare a neutropeniei de gradul 4 comparativ cu întreținerea cu placebo (32,1% față de 26,7% [16,1% față de 1,8% după începerea tratamentului de întreținere] în CALGB 100104 și, respectiv, 16,4% față de 0,7% în IFM 2005-02). EA legate de tratament de neutropenie care a dus la întreruperea tratamentului cu lenalidomidă au fost raportate la 2,2% dintre pacienții din CALGB 100104 și, respectiv, 2,4% dintre pacienții din IFM 2005-02. Episoadele de neutropenie febrilă de gradul 4 au fost raportate cu frecvențe similare în grupurile cu terapie de întreținere cu lenalidomidă comparativ cu grupurile cu terapie de întreținere cu placebo în cadrul ambelor studii (0,4% față de 0,5% [0,4% față de 0,5% după începerea tratamentului de întreținere] în CALGB 100104 și, respectiv, 0,3% față de 0% în IFM 2005-02).

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

- **Mielom multiplu nou diagnosticat (MMND):** pacienți neeligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă

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

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

- **Pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat: (MMND):** pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu dexametazonă

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

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

- Pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat:(MMND): pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison

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

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

- Mielom multiplu: pacienți cu cel puțin un tratament anterior

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

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

- Pacienți cu SMD

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

- Pacienți cu LCM

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

- Pacienți cu LF

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

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

#### *Tromboembolia venoasă*

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

#### *Infarctul miocardic*

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

#### *Tulburări hemoragice*

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

#### *Reacții alergice și reacții cutanate severe*

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

#### *Tumori maligne primare suplimentare*

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

#### Leuce mieloidă acută LMA

##### - Mielom multiplu

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

##### - Sindroame mielodisplazice SMD

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

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

### *Tulburări hepatice*

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

### *Rabdomioliză*

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

### *Tulburări tiroidiene*

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

### Reacție de exacerbare tumorală și sindrom de liză tumorală

#### *RET și SLT*

În cadrul studiului MCL-002, aproximativ 10% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă au manifestat RET, comparativ cu 0% în grupul de control. Majoritatea evenimentelor s-a produs în ciclul 1, toate au fost evaluate drept legate de tratament și majoritatea cazurilor raportate a fost de gradul 1 sau 2.

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

În studiul NHL-007, RET a fost raportată la 19/146 (13,0%) dintre pacienții din grupul de tratament lenalidomidă/rituximab față de 1/148 (0,7%) pacienți din grupul placebo/rituximab. Cele mai multe RET (18 din 19) raportate în grupul de tratament lenalidomidă/rituximab au apărut în timpul primelor două cicluri de tratament. Un pacient cu LF din grupul de tratament cu lenalidomidă/rituximab a prezentat un eveniment de RET de grad 3 față de niciun pacient din grupul de tratament placebo/rituximab. În studiul NHL-008, 7/177 (4,0%) dintre pacienții cu LF au prezentat RET; (3 cazuri au fost de Gradul 1 și 4 cazuri au fost Gradul 2); în timp ce 1 caz a fost considerat serios. În cadrul studiului NHL-007, SLT a apărut la 2 pacienți cu LF (1,4%) din grupul de tratament cu lenalidomidă/rituximab și nu au existat pacienți cu FL în grupul de tratament placebo/rituximab; niciun pacient nu a avut un eveniment de gradul 3 sau 4. SLT a apărut la 1 pacient cu LF (0,6%) în studiul NHL-008. Acest eveniment unic a fost identificat ca o reacție adversă gravă de Gradul 3. În studiul NHL-007, niciun pacient nu a trebuit să întrerupă terapia cu lenalidomidă/rituximab din cauza RET sau SLT.

### *Tulburări gastro-intestinale*

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

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu există experiență specifică în tratamentul supradozajului cu lenalidomidă la pacienți, cu toate că, în

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

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte imunosupresoare, codul ATC: L04AX04.

#### Mecanism de acțiune

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

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

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

Mecanismul de acțiune al lenalidomidei include activități adiționale cum sunt proprietăți antiangiogenice și proeritropoietice. Lenalidomida inhibă angiogeneza prin blocarea migrării și a adeziunii celulelor endoteliale și a formării microvascularizației, crește producția de hemoglobină fetală de către celulele stem hematopoietice CD34+ și inhibă producerea citokinelor pro-inflamatorii (cum sunt TNF- $\alpha$  și IL-6) de către monocite.

#### Eficacitate și siguranță clinică

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

#### Mielom multiplu nou diagnosticat

##### *MMND*

- Întreținerea cu lenalidomidă la pacienții care au fost supuși TACS

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

##### *CALGB 100104*

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

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

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

Studiul a fost desecretizat la recomandarea comitetului de monitorizare a datelor, după depășirea pragului pentru o analiză intermediară preprogramată SFPB. După desecretizare, pacienții din brațul placebo au fost lăsați să treacă în celălalt braț pentru a primi lenalidomidă până la progresia bolii. Rezultatele unei analize privind SFPB la desecretizarea studiului, după o analiză intermediară preplanificată, utilizând ca dată a întreruperii datelor 17 decembrie 2009 (perioadă de monitorizare de 15,5 luni) au demonstrat o reducere cu 62% a riscului de progresie a bolii sau deces în favoarea lenalidomidei (HR = 0,38; ÎI 95% 0,27, 0,54; p < 0,001). SFPB mediană generală a fost de 33,9 luni (ÎI 95% NE, NE în brațul cu tratament cu lenalidomidă, față de 19,0 luni (ÎI 95% 16,2, 25,6) în brațul cu tratament placebo.

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

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

Tabelul 7: Sinteza datelor generale de eficacitate

	<b>Lenalidomidă (N = 231)</b>	<b>Placebo (N = 229)</b>
<b>SFPB conform evaluării investigatorului</b>		
Timpul SFPB median <sup>1</sup> , în luni (ÎI 95%) <sup>2</sup>	<b>56,9</b> (41,9, 71,7)	<b>29,4</b> (20,7, 35,5)
RR [ÎI 95% CI] <sup>3</sup> ; valoarea p <sup>4</sup>	<b>0,61</b> (0,48, 0,76); <0,001	
<b>SFPB2<sup>5</sup></b>		
Timpul SFPB2 median <sup>1</sup> , în luni (ÎI 95%) <sup>2</sup>	<b>80,2</b> (63,3, 101,8)	<b>52,8</b> (41,3, 64,0)
RR [ÎI 95%] <sup>3</sup> ; valoarea p <sup>4</sup>	<b>0,61</b> (0,48, 0,78); <0,001	
<b>Rata supraviețuirii generale</b>		
Timpul SG median <sup>1</sup> , în luni (ÎI 95%) <sup>2</sup>	<b>111,0</b> (101,8, NE)	<b>84,2</b> (71,0, 102,7)
Rata supraviețuirii la 8 ani, % (ES)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
RR [ÎI 95%] <sup>3</sup> ; valoarea p <sup>4</sup>	<b>0,61</b> (0,46, 0,81); <0,001	
<b>Monitorizare</b>		
Mediană <sup>6</sup> (min, max), în luni: toți pacienții supraviețuitori	<b>81,9</b> (0,0, 119,8)	<b>81,0</b> (4,1, 119,5)

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

<sup>1</sup> Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

<sup>2</sup> 95% ÎI al medianei.

<sup>3</sup> Pe baza modelului de risc proporțional Cox, de comparație a funcțiilor de risc asociate cu grupurile de tratament indicate.

<sup>4</sup> Valoarea p se bazează pe testul log-rank nestratificat al diferențelor pe curba Kaplan-Meier între grupurile de tratament indicate.

<sup>5</sup> Criteriu final de evaluare exploratorie (SFPB2). Lenalidomida primită de subiecți din brațul tratat cu placebo care au trecut înainte de PB la desecretizarea studiului nu a fost considerată ca terapie de a doua linie.

<sup>6</sup> Monitorizarea mediană post-TSCA pentru toți subiecții supraviețuitori.

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

IFM 2005-02

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



lenalidomidă (25 mg/zi, în zilele 1-21 ale unui ciclu de 28 zile). Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

Criteriul principal final a fost SFPB, definită de la randomizare până la data progresiei sau deces, oricare a survenit prima; studiul nu a fost efectuat pentru criteriul final de supraviețuire globală. Au fost randomizați în total 614 pacienți: 307 pacienți cu lenalidomidă și 307 pacienți cu placebo. Studiul a fost desecretizat la recomandarea comitetului de monitorizare a datelor, după depășirea pragului pentru o analiză intermediară a preprogramată SFPB. După desecretizare, pacienții din brațul placebo au fost lăsați să treacă în celălalt braț pentru a primi lenalidomidă până la progresia bolii. Brațul cu lenalidomidă a fost întrerupt, ca măsură de siguranță proactivă, după observarea unui dezechilibru al TMPS (vezi pct. 4.4).

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

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

- Lenalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă la pacienți neeligibili pentru transplant cu celule stem

Studiul SWOG S0777 a evaluat adăugarea de bortezomib la tratamentul de fond cu lenalidomidă și dexametazonă, administrat ca tratament inițial, urmat de continuarea administrării Rd până la progresia bolii, la pacienți cu mielom multiplu netratat anterior care fie sunt ineligibili pentru transplant, fie sunt eligibili pentru transplant, dar nu intenționează să efectueze un transplant imediat. Pacienților din brațul de tratament cu lenalidomidă, bortezomib și dexametazonă (RVd) li s-a administrat lenalidomidă 25 mg/zi pe cale orală în zilele 1-14, bortezomib pe cale intravenoasă 1,3 mg/m<sup>2</sup> în zilele 1, 4, 8 și 11 și dexametazonă 20 mg/zi pe cale orală în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale ciclurilor repetate de 21 zile, timp de până la opt cicluri de 21 zile (24 săptămâni). Pacienților din brașul de tratament cu lenalidomidă și dexametazonă (Rd) li s-a administrat lenalidomidă 25 mg/zi pe cale orală în zilele 1-21 și dexametazonă 40 mg/zi pe cale orală în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetate de 28 zile, timp de până la șase cicluri de 28 zile (24 săptămâni). Pacienții din ambele grupe de tratament au continuat administrarea Rd: lenalidomidă 25 mg/zi pe cale orală în zilele 1-21 și dexametazonă 40 mg/zi pe cale orală în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor repetate de 28 zile. Tratamentul a trebuit continuat până la progresia bolii.

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

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

Rezultatele pentru studiu, folosind ca dată finală a datelor 01 decembrie 2016, unde perioada medie de urmărire pentru toți pacienții supraviețuitori a fost de 69,0 luni, sunt prezentate în Tabelul 8.

Beneficiul în favoarea RVd a fost observat indiferent de eligibilitatea pentru transplantul de celule stem.

Tabelul 8: Rezumatul datelor generale privind eficacitatea

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

ÎI = interval de încredere; RR = risc relativ; max = maxim; min = minim; NE = Nu poate fi estimat; SG = supraviețuire generală; SFPB = supraviețuirea fără progresia bolii; Perioada medie de monitorizare a fost calculată începând de la data randomizării.

<sup>1</sup> Media se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

<sup>2</sup> ÎI 95% bilateral privind timpul mediu.

<sup>3</sup> Pe baza modelului Cox de risc proporțional nestratificat, prin compararea funcțiilor de risc asociate cu grupele de tratament (RVd:Rd).

<sup>4</sup> Valoarea p se bazează pe testul log-rank nestratificat.

<sup>5</sup> Urmărirea mediană a fost calculată de la data randomizării.

Data finală a datelor = 01 decembrie 2016.

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

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

Siguranța și eficacitatea lenalidomidei au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază III, multicentric, randomizat, în regim deschis, cu trei grupuri de tratament (MM-020) la pacienți cu vârsta de cel puțin 65 ani sau mai mare sau, în cazul celor cu vârste mai mici de 65 ani, care nu erau candidați pentru un transplant de celule stem pe motivul refuzului de a se supune unui transplant de celule stem sau indisponibilității transplantului de celule stem pentru pacient din cauza costului sau din altă cauză.

Studiul (MM-020) a comparat tratamentul combinat cu lenalidomidă și dexametazonă (Rd) administrat pe parcursul a 2 perioade de timp diferite (adică, până la progresia bolii [grupul Rd] sau pentru maxim optsprezece cicluri de 28 zile [72 săptămâni, grupul Rd18]) cu tratamentul combinat cu melfalan, prednison și talidomidă (MPT) pentru maxim douăsprezece cicluri de 42 zile (72 săptămâni). Pacienții au fost randomizați (1:1:1) în unul din cele 3 grupuri de tratament. Pacienții au fost stratificați la randomizare în funcție de vârstă ( $\leq 75$  față de  $> 75$  ani), stadiu (stadiile ISS I și II față de stadiul III) și țară.

Pacienților din grupurile Rd și Rd18 li s-a administrat lenalidomidă 25 mg o dată pe zi în zilele 1 - 21 ale ciclurilor de 28 zile, în conformitate cu protocolul pentru grupul respectiv. Dexametazona 40 mg a fost administrată într-un regim de o doză pe zi, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile.

Doza inițială și schema de administrare pentru Rd și Rd18 au fost ajustate în funcție de vârstă și de funcția renală (vezi pct. 4.2). Pacienților  $> 75$  ani li s-a administrat o doză de dexametazonă de 20 mg o

dată pe zi, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Tuturor pacienților li s-a administrat tratament anticoagulant profilactic (heparină cu masă moleculară mică, warfarină, heparină, aspirină în doză mică) pe parcursul studiului.

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

În cadrul unei analize actualizate a SFPB, SFBP2 și SG, folosind ca dată finală a datelor 3 martie 2014, unde timpul median de urmărire pentru toți subiecții supraviețuitori a fost de 45,5 luni; rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 9:

**Tabelul 9: Sinteza datelor generale de eficacitate**

	<b>Rd (N = 535)</b>	<b>Rd18 (N = 541)</b>	<b>MPT (N = 547)</b>
<b>SFPB conform evaluării investigatorului – (luni)</b>			
Timpul SFPB median <sup>1</sup> , în luni (95% ÎI) <sup>2</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
Risc relativ [95% ÎI] <sup>3</sup> ; valoarea p <sup>4</sup>			
Rd comparativ cu MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd comparativ cu Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 comparativ cu MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
<b>SFPB2<sup>5</sup> – (luni)</b>			
Timpul SFPB2 median <sup>1</sup> , în luni (95% ÎI) <sup>2</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
Risc relativ [95% ÎI] <sup>3</sup> ; valoarea p <sup>4</sup>			
Rd comparativ cu MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd comparativ cu Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 comparativ cu MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
<b>Rata supraviețuirii generale (luni)</b>			
Timpul SG median <sup>1</sup> , în luni (95% ÎI) <sup>2</sup>	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
Risc relativ [95% ÎI] <sup>3</sup> ; valoarea p <sup>4</sup>			
Rd comparativ cu MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd comparativ cu Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 comparativ cu MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
<b>Urmărire (luni)</b>			
Mediană <sup>6</sup> (min, max): toți pacienții	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Răspunsul mielomului<sup>7</sup> n (%)</b>			
RC	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
RPFB	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
RP	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Răspuns general: RC, RPFB sau RP	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>Durata răspunsului – (luni)<sup>8</sup></b>			
Mediană <sup>1</sup> (95% ÎI) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

ÎI = interval de încredere; RC = răspuns complet; d = dexametazonă în doză mică; IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Comisia Independentă de Adjudecare a Răspunsului); M = melfalan; max = maxim; min = minim; NE = care nu poate fi estimat; SG = supraviețuire generală; P = prednison; SFPB = supraviețuire fără progresia bolii; RP = răspuns parțial; R = lenalidomidă; Rd = Rd administrat până la documentarea progresiei bolii; Rd18 = Rd administrat pentru ≥ 18 cicluri; T = talidomidă; RPFB = răspuns parțial foarte bun.

<sup>1</sup> Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

- 2 95% Î al medianeii.
- 3 Pe baza modelului de risc proporțional Cox, de comparație a funcțiilor de risc asociate cu grupurile de tratament indicate.
- 4 Valoarea p se bazează pe testul log-rank nestratificat al diferențelor pe curba Kaplan-Meier între grupurile de tratament indicate.
- 5 Criteriu final de evaluare exploratorie (SFPB2)
- 6 Mediana este indicatorul statistic al analizei univariabile, fără ajustare pentru datele necunoscute.
- 7 Cea mai bună evaluare a răspunsului adjudecat în faza de tratament a studiului (pentru definițiile fiecărei categorii de răspuns, data finală a datelor = 24 mai 2013.
- 8 Data finală a datelor = 24 mai 2013.

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

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

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

Criteriul principal final de evaluare privind eficacitatea din cadrul studiului a fost reprezentat de durata supraviețuirii fără progresia bolii (SFPB). În total au fost înrolați în studiu 459 pacienți, cu 152 pacienți randomizați în grupul MPR+R, 153 pacienți randomizați în grupul MPR+p și 154 pacienți randomizați în grupul MPp+p. Datele demografice și caracteristicile referitoare la afecțiunea studiată la momentul inițial ale pacienților au fost bine echilibrate în toate cele 3 grupuri; în mod notabil, aproximativ 50% dintre pacienții înrolați în fiecare grup au avut următoarele caracteristici: stadiu ISS III și clearance-ul creatininei < 60 ml/minut. Vârsta mediană a fost de 71 ani în grupurile MPR+R și MPR+p și de 72 ani în grupul MPp+p.

În cadrul unei analize a SFPB, SFBP2, SG utilizând ca dată finală a datelor aprilie 2013, unde timpul median de urmărire pentru toți subiecții supraviețuitori a fost de 62,4 luni; rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 10:

**Tabelul 10: Sinteza datelor generale de eficacitate**

	<b>MPR+R (N = 152)</b>	<b>MPR+p (N = 153)</b>	<b>MPp +p (N = 154)</b>
<b>SFPB conform evaluării investigatorului – (luni)</b>			
Timpul SFPB median <sup>1</sup> , în luni (95% Î)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
Risc relativ [95% Î]; valoarea p			
MPR+R comparativ cu MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R comparativ cu MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p comparativ cu MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		

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

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; M = melfalan; NE = care nu poate fi estimat; SG = supraviețuire generală; p = placebo; P = prednison; PB = progresia bolii; RP = răspuns parțial; R = lenalidomidă; SB = stabilizarea bolii; RPFB = răspuns parțial foarte bun.

<sup>1</sup> Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

<sup>2</sup>SFPB2 (un criteriu de evaluare exploratorie) a fost definită pentru toți pacienții (ITT) ca timpul de la randomizare până la începerea tratamentului antimielom (TAM) de a 3-a linie sau până la deces, pentru toți pacienții randomizați

#### Studii de susținere privind *mielomul multiplu nou diagnosticat (MMND)*

Un studiu deschis, randomizat, multicentric, de fază III (ECOG E4A03) a fost desfășurat la 445 pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat; 222 pacienți au fost randomizați în grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică și 223 au fost randomizați în grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard.

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

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

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

Mielom multiplu cu cel puțin un tratament anterior

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei au fost evaluate în două studii clinice de fază III, multicentrice, randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, cu grupuri paralele (MM-009 și MM-010).

Aceste studii au comparat tratamentul cu asocierea lenalidomidă/dexametazonă, față de dexametazona administrată în monoterapie, la pacienții cu mielom multiplu, cărora li s-a administrat deja tratament anterior. Dintre cei 353 pacienți incluși în studiile MM-009 și MM-010, cărora li s-au administrat lenalidomidă/dexametazonă, 45,6% au avut vârsta de 65 ani sau peste. Dintre cei 704 pacienți evaluați în studiile MM-009 și MM-010, 44,6% au avut vârsta de 65 ani sau peste.

În ambele studii, pacienților din grupul lenalidomidă/dexametazonă (len/dex) li s-au administrat 25 mg lenalidomidă, pe cale orală, o dată pe zi, în zilele 1 - 21, și o capsulă similară de placebo, o dată pe zi, în zilele 22 - 28 ale fiecărui ciclu de 28 zile. Pacienților din grupul placebo/dexametazonă (placebo/dex) li s-a administrat o capsulă de placebo în zilele 1 - 28 ale fiecărui ciclu de 28 zile.

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

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

În ambele studii, la momentul inițial, caracteristicile demografice și cele referitoare la afecțiunea studiată au fost comparabile între grupul len/dex și grupul placebo/dex. Ambele grupuri de pacienți au prezentat o vârstă mediană de 63 ani; distribuția pe sexe în cele două grupuri a fost comparabilă.

Indicele de performanță ECOG (*European Cooperative Oncology Group*), precum și numărul și tipul tratamentelor anterioare au fost comparabile între cele două grupuri.

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

A fost efectuată o analiză extinsă de eficacitate, având o durată mediană de urmărire de 130,7 săptămâni. În Tabelul 9 sunt prezentate rezultatele studiilor MM-009 și MM-010, cuprinse în cadrul analizelor de urmărire cu privire la eficacitate.

În această analiză extinsă globală de urmărire, ITPPB median a fost de 60,1 săptămâni (ÎI 95%: 44,3; 73,1) la pacienții tratați cu len/dex (N = 353), comparativ cu 20,1 săptămâni (ÎI 95%: 17,7; 20,3) la pacienții cărora li s-au administrat placebo/dex (N = 351). Valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii a fost de 48,1 săptămâni (ÎI 95%: 36,4; 62,1) pentru pacienții tratați cu len/dex, comparativ cu 20,0 săptămâni (ÎI 95%: 16,1; 20,1) pentru pacienții cărora li s-au administrat placebo/dex. Durata mediană a tratamentului a fost de 44,0 săptămâni (min: 0,1, max: 254,9) pentru len/dex și 23,1 săptămâni (min: 0,3, max: 238,1) pentru placebo/dex. În ambele studii, ratele de răspuns complet (RC), răspuns parțial (RP) și răspuns global (RC+RP) în grupul tratat cu len/dex rămân semnificativ mai mari, comparativ cu grupul la care s-au administrat placebo/dex.

Supraviețuirea mediană globală în cadrul analizei extinse de urmărire asupra studiilor grupate este de 164,3 săptămâni (ÎI 95%: 145,1; 192,6) la pacienții tratați cu len/dex, comparativ cu 136,4 săptămâni (ÎI 95%: 113,1; 161,7) la pacienții cărora li s-au administrat placebo/dex. Cu toate că la 170 dintre cei 351 pacienți randomizați să facă parte din grupul placebo/dex s-a administrat lenalidomidă după progresia bolii sau după revelarea datelor privind tratamentul, analiza globală a ratei globale de supraviețuire a evidențiat un beneficiu în ceea ce privește timpul de supraviețuire, semnificativ din punct de vedere statistic, pentru grupul len/dex, comparativ cu grupul placebo/dex (RR = 0,833, ÎI 95% = [0,687; 1.009],  $p = 0,045$ ).

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

<b>Criteriu final de evaluare</b>	<b>len/dex (N = 353)</b>	<b>placebo/dex (N = 351)</b>	
<b>Intervalul de timp până la producerea evenimentului</b>			<b>RR [Î 95%], valoarea p<sup>1</sup></b>
Intervalul de timp până la progresia bolii Valoare mediană [Î 95%], săptămâni	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Timpul de supraviețuire în absența progresiei bolii Valoare mediană [Î 95%], săptămâni	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Valoare mediană a supraviețuirii globale [Î 95%], săptămâni Rata de supraviețuire globală după 1 an	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
<b>Rata de răspuns</b>			<b>Beneficiu relativ [Î 95%], valoarea p<sup>2</sup></b>
Răspuns global [n, %] Răspuns complet [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

1. Test log rank bilateral care compară curbele de supraviețuire între grupurile de tratament.
2. Test hi-pătrat bilateral, corectat în funcție de continuitate.

#### SMD

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

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

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

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

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

	<b>MDS-004 N = 205</b>	<b>MDS-003 N = 148</b>
--	----------------------------	----------------------------

	<b>10 mg<sup>1</sup></b> <b>N = 69</b>	<b>5 mg<sup>2</sup></b> <b>N = 69</b>	<b>Placebo<sup>3</sup></b> <b>N = 67</b>	<b>10 mg</b> <b>N = 148</b>
Independența față de transfuzie ( $\geq$ 182 zile) <sup>4</sup>	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Independența față de transfuzie ( $\geq$ 56 zile) <sup>4</sup>	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Timpul median până la transfuzie (săptămâni)	4,6	4,1	0,3	4,1
Durata mediană a independenței față de transfuzii (săptămâni)	Nu este cazul <sup>5</sup>	Nu este cazul	Nu este cazul	114,4
Creșterea mediană a valorii hemoglobinei Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

<sup>1</sup> Subiecți tratați cu lenalidomidă 10 mg timp de 21 zile din cicluri de 28 zile

<sup>2</sup> Subiecți tratați cu lenalidomidă 5 mg timp de 28 zile din ciclurile de 28 zile

<sup>3</sup> Majoritatea pacienților cărora li s-a administrat placebo au întrerupt tratamentul dublu-orb din cauza lipsei eficacității după 16 săptămâni de tratament, înainte de a intra în faza în regim deschis

<sup>4</sup> Asociat cu o creștere a valorilor Hgb  $\geq$  1 g/dl

<sup>5</sup> Neatinsă (valoarea mediană nu a fost atinsă)

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

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

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

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

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

### **LCM**

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

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



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

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

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

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

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

	<b>Grupul cu lenalidomidă N = 170</b>	<b>Grupul de control N = 84</b>
<b>SFP</b>		
<b>SFP, mediana<sup>1</sup> [95% ÎI]<sup>2</sup> (săptămâni)</b>	37,6 [24,0 – 52,6]	22,7 [15,9 – 30,1]
<b>RR secvențială [95% ÎI]<sup>5</sup></b>	0,61 [0,44 – 0,84]	
Test log-rank secvențial, valoare p <sup>5</sup>	0,004	
<b>Răspuns<sup>1</sup>, n (%)</b>		
Răspuns complet (RC)	8 (4,7)	0 (0,0)
Răspuns parțial (RP)	60 (35,3)	9 (10,7)
Boală stabilă (BS) <sup>2</sup>	50 (29,4)	44 (52,4)
Boală progresivă (BP)	34 (20,0)	26 (31,0)
Neefectuat/lipsă	18 (10,6)	5 (6,0)
<b>RRG (RC, RCn, RP), n (%) [ÎI 95%]<sup>3</sup></b>	68 (40,0) [32,58 – 47,78]	9 (10,7) <sup>4</sup> [5,02 – 19,37]
Valoare pe <sup>5</sup>	< 0,001	
<b>RRC (RC, RCn), n (%) [ÎI 95%]<sup>3</sup></b>	8 (4,7) [2,05 – 9,06]	0 (0,0) [95,70 – 100,00]
Valoare p <sup>5</sup>	0,043	
<b>Durata de răspuns mediană<sup>1</sup> [95% ÎI] (săptămâni)</b>	69,6 [41,1 – 86,7]	45,1 [36,3 – 80,9]
<b>Supraviețuire globală</b>		
<b>RR [95% ÎI]<sup>3</sup></b>	0,89 [0,62 – 1,28]	
Test log-rank secvențial, valoare p	0,520	

ÎI = interval de încredere; RRC = rată de răspuns complet; RC = răspuns complet; RCn = răspuns complet neconfirmat; CMD = Comitet de monitorizare a datelor; ITT = intenție de tratament; RR = rată de risc; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Indexul internațional de prognostic în limfomul cu celule de manta; NA = neaplicabil; RRG = rată de răspuns global; BP = boală progresivă; SFP = supraviețuirea fără progresia

bolii; RP = răspuns parțial; TCS = transplant de celule stem; BS: boală stabilă; ES = eroare standard.

<sup>1</sup> Mediana s-a bazat pe estimarea KM.

<sup>2</sup> Intervalul a fost calculat drept ÎI 95% în raport cu timpul de supraviețuire median.

<sup>3</sup> Media și mediana sunt statistici univariate fără ajustare pentru cenzura datelor.

<sup>4</sup> Variabilele de stratificare au inclus timpul de la diagnosticare la prima doză (< 3 ani și ≥ 3 ani), timpul de la ultima terapie anti-limfomC 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).

<sup>5</sup> 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 cadrul studiului MCL-002, la populația cu intenție de tratament a existat o creștere generală evidentă a deceselor în decurs de 20 săptămâni la pacienții din grupul cu lenalidomidă, 22/170 (13%) comparativ cu 6/84 (7%) în grupul de control. La pacienții cu încărcătură tumorală mare, cifrele corespunzătoare au fost de 16/81 (20%) și 2/28 (7%) (vezi pct. 4.4).

#### LF

##### AUGMENT – CC-5013-NHL-007

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

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

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

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

Obiectivul primar al studiului a constat în compararea eficacității lenalidomidei în asociere cu rituximab față de rituximab plus placebo la subiecți cu LF de gradul 1, 2 sau 3a sau LZM recidivant/refractor. Determinarea eficacității s-a bazat pe SFP drept criteriu final primar, așa cum a fost evaluat de către CRI utilizându-se criteriile Grupului de lucru internațional 2007 (International Working Group, IWG), dar fără efectuarea tomografiei cu emisie de pozitroni (PET).

Obiectivele secundare ale studiului au constat în compararea siguranței lenalidomidei în asociere cu rituximab față de rituximab plus placebo. Alte obiective secundare au constat în compararea eficacității rituximabului plus lenalidomidă față de rituximab plus placebo utilizându-se următorii alți parametri de eficacitate: Rata de răspuns general (RRG), rata RC și durata răspunsului (DR) conform IWG 2007 fără PET și SG.

Rezultatele la populația generală, inclusiv pacienții cu LF și LZM, au evidențiat faptul că, la o perioadă de urmărire medie de 28,3 luni, studiul și-a atins criteriul final primar privind SFP, cu un risc relativ (RR) (interval de încredere [Î] de 95%) de 0,45 (0,33; 0,61), valoare p < 0,0001. Rezultatele privind eficacitatea la populația cu limfom folicular sunt prezentate în Tabelul 14.

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

	<b>LF (N = 295)</b>	
	<b>Lenalidomidă și rituximab (N = 147)</b>	<b>Placebo și rituximab (N = 148)</b>
<b>Supraviețuirea fără progresie (SFP) (Reglementări de cenzurare EMA)</b>		
SFP mediană <sup>1</sup> (95% Î) (luni)	39,4 (25,1 – NE)	13,8 (11,2 – 16,0)
RR (95% Î)	0,40 (0,29 – 0,55) <sup>2</sup>	
Valoare p	< 0,0001 <sup>3</sup>	
<b>Răspuns obiectiv<sup>4</sup> (RC +RP), n (%)</b> (CRI, 2007    IWGRC)	118 (80,3) (72,9 – 86,4)	82 (55,4) (47,0 – 63,6)

95% Î <sup>6</sup>		
<b>Răspuns complet<sup>4</sup>, n (%)</b> (CRI, 2007 IWGRC) 95% CI <sup>6</sup>	51 (34.7) (27.0 – 43.0)	29 (19.6) (13.5 – 26.9)
<b>Durata răspunsului (median)<sup>4</sup></b> (luni) 95% CI <sup>1</sup>	36,6 (24,9 – NE)	15,5 (11,2 – 25,0)
<b>Supraviețuire globală<sup>4,5</sup></b>		
Rata SG la 2 ani %	126 (85,9) (78,6 – 90,9)	114 (77,0) (68,9 – 83,3)
RR (95% Î)	0,49 (0,28 – 0,85) <sup>2</sup>	
<b>Urmărire</b>		
Durata mediană (minimă, maximă) (luni)	67,8 (0,5 – 89,3)	65,72 (0,6 – 90,9)

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet. RR = riscul relativ, CRI= comitent de revizuire independent, IWGRC – Criterii de răspuns ale grupului de lucru internațional, SG = supraviețuirea generală, SFP = supraviețuirea fără progresie, RP = răspuns parțial

1 Media se bazează pe estimarea Kaplan-Meier

2 Riscul relativ și intervalul său de încredere au fost estimate din modelul Cox

3 Valoarea p se bazează pe testul log-rank

4 Obiectivele secundare și exploratorii nu sunt controlate  $\alpha$

5 Cu o monitorizare medie de 66,14 luni, au fost 19 decese în grupul R2 și 38 de decese în grupul de control.

6 Interval de încredere exact pentru distribuția binomială.

#### *Limfom folicular* LF pentru pacienții refractari la rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

În perioada inițială de tratament cu 12 cicluri de lenalidomidă și rituximab, au fost înscrși un total de 232 de subiecți care au cel puțin 18 ani cu LF confirmat histologic (Gradul 1, 2, 3a sau MZL), evaluat de investigator sau de patologul local. Subiecții care au obținut RC/RCu, PR sau SD până la sfârșitul perioadei de tratament prin inducție au fost randomizați pentru a intra în perioada de tratament de întreținere. Toți subiecții înscrși trebuie să fi fost tratați anterior cu cel puțin o terapie antilinfomică sistemică anterioară. Spre deosebire de studiul NHL-007, studiul NHL-008 a inclus pacienți refractari la rituximab (fără răspuns sau au recidivat în 6 luni de la tratamentul cu rituximab sau care au fost dublu refractari la rituximab și chimioterapie).

În perioada de tratament prin inducție, lenalidomidă a fost administrată în zilele 1-21 de cicluri repetate de 28 de zile pentru până la 12 cicluri sau până la toxicitate inacceptabilă sau retragerea consimțământului sau progresia bolii. Doza de rituximab a fost de 375 mg/m<sup>2</sup> în fiecare săptămână în ciclul 1 (zilele 1, 8, 15 și 22) și în ziua 1 a fiecărui alt ciclu de 28 de zile (ciclurile 3, 5, 7, 9 și 11) până la 12 cicluri terapie. Toate calculele de dozare pentru rituximab s-au bazat pe suprafața corpului pacientului (BSA) și greutatea reală.

Datele prezentate se bazează pe o analiză intermediară care se concentrează pe perioada de tratament cu inducție cu un singur braț de tratament. Determinările eficienței se bazează pe ORR prin cel mai bun răspuns ca principal obiectiv, folosind o modificare a criteriilor internaționale de răspuns ale Grupului de lucru din 1999 (IWGRC). Obiectivul secundar a fost evaluarea altor parametri de eficacitate, cum ar fi DoR.

**Table** Tabel 15: Rezumatul datelor privind eficacitatea generală (perioada de tratament cu inducție) - studiu CC-5013-NHL-008

	Toți subiecții	Subiecți cu LF
--	----------------	----------------

	Total N= 187 <sup>a</sup>	Rituximab Refractar: Da N=77	Rituximab Refractar: Nu N=110	Total N=148	Rituximab Refractar: Da N=60	Rituximab Refractar: Nu N=88
RRG, n (%) (RC+RCn+RP)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
RRC, n (%) (RC+RCn)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
<b>Număr de pacienți care au avut un răspuns</b>	<b>N=127</b>	<b>N=45</b>	<b>N=82</b>	<b>N=104</b>	<b>N=35</b>	<b>N=69</b>
<b>% dintre Subiecți cu DR<sup>2</sup> ≥ 6 luni (95% ÎI) <sup>3</sup></b>	<b>93,0 (85,1, 96,8)</b>	<b>90,4 (73,0, 96,8)</b>	<b>94,5 (83,9, 98,2)</b>	<b>94,3 (85,5, 97,9)</b>	<b>96,0 (74,8, 99,4)</b>	<b>93,5 (81,0, 97,9)</b>
<b>% dintre Subiecți cu DR<sup>b</sup> ≥ 12 luni (95% ÎI) <sup>3</sup></b>	<b>79,1 (67,4, 87,0)</b>	<b>73,3 (51,2, 86,6)</b>	<b>82,4 (67,5, 90,9)</b>	<b>79,5 (65,5, 88,3)</b>	<b>73,9 (43,0, 89,8)</b>	<b>81,7 (64,8, 91,0)</b>

ÎI = interval de încredere; RC = răspuns complet. RCn = raspuns complet neconfirmat, DR = durata răspunsului; LF = limfom folicular, RRG= rata de raspuns global, RP = răspuns parțial

<sup>1</sup> Populația de analiză primară pentru acest studiu este populația evaluabilă pentru eficacitatea inducției (EEI)

<sup>2</sup> Durata răspunsului este definită prin timpul (luni) de la răspunsul inițial (cel puțin un RP) până la progresia documentată a bolii sau la deces, oricare dintre acestea apare primul.

<sup>3</sup> Date statistice obținute prin metoda Kaplan-Meier. ÎI95% se bazează pe formula Greenwood.

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

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) a acordat o derogare specifică produsului pentru lenalidomidă care se aplică la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru afecțiuni neoplasmice ale celulelor-B mature. (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

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

### Absorbție

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

Administrarea concomitentă cu o masă bogată în grăsimi și cu un conținut caloric ridicat la voluntarii sănătoși reduce gradul de absorbție, rezultând o diminuare cu aproximativ 20% a ariei de sub curba

concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și o scădere de 50% a  $C_{max}$  plasmatice. Cu toate acestea, în cadrul studiilor principale de înregistrare la pacienți cu mielom multiplu și sindroame mielodisplazice, în cadrul cărora au fost stabilite eficacitatea și siguranța lenalidomidei, medicamentul a fost administrat fără a ține cont de aportul de alimente. Astfel, lenalidomida poate fi administrată cu sau fără alimente.

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

#### Distribuție

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

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

#### Metabolizare și eliminare

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

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

Studiile *in vitro* indică faptul că lenalidomida nu are un efect inhibitor asupra pompei de export a sărurilor biliare umane (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 și OCT2. Majoritatea lenalidomidei este eliminată prin excreție renală. La persoanele cu funcție renală normală, excreția renală asigură 90% din clearance-ul total al medicamentului, 4% din lenalidomidă eliminându-se prin materiile fecale.

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

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

#### Vârștnici

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

#### Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai lenalidomidei au fost studiați la subiecți cu insuficiență renală datorată unor afecțiuni, altele decât cele maligne. În acest studiu s-au utilizat două metode pentru clasificarea funcției renale: clearance-ul creatininei urinare, măsurat în decurs de 24 ore, și clearance-ul

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

#### Insuficiență hepatică

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

#### Alți factori intrinseci

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

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

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

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

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

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Conținutul capsulei

Lactoză

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

#### Învelișul capsulei

##### <Lenalidomidă Labormed 5 mg capsule>

Albastru strălucitor FCF (E133)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

##### <Lenalidomidă Labormed 10 mg capsule>

Oxid negru de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

##### <Lenalidomidă Labormed 15 mg capsule>

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

##### <Lenalidomidă Labormed 25 mg capsule>

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

#### Cerneală pentru inscripționare

Shellac

Propilenglicol

Soluție de amoniac concentrată

Oxid negru de fer (E172)

Hidroxid de potasiu

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutii cu blistere din PVC/ACLAR/Al a câte 7 capsule.

<Lenalidomidă Labormed 5 mg capsule>

Mărimi de ambalaj cu 7 sau 21 capsule. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

<Lenalidomidă Labormed 10 mg capsule>

<Lenalidomidă Labormed 15 mg capsule>

<Lenalidomidă Labormed 25 mg capsule>

Mărime de ambalaj cu 21 capsule.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

Profesioniștii din domeniul sănătății și personalul îngrijitor trebuie să poarte mănuși de unică folosință la manipularea blisterului sau capsulei. Mănușile trebuie apoi îndepărtate cu atenție pentru a preveni expunerea pielii, introduse într-o pungă de polietilenă etanșabilă din plastic și aruncate în conformitate cu cerințele locale. Măinile trebuie apoi spălate bine cu apă și săpun. Femeile care sunt însărcinate sau suspectează că ar putea fi însărcinate nu trebuie să manipuleze blisterul sau capsula (vezi pct. 4.4).

Orice medicament sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Labormed-Pharma SA

B-dul Theodor Pallady, nr. 44B, Sector 3, București

România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14926/2023/01-02

14927/2023/01

14928/2023/01

14929/2023/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: August 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2024