

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 12698/2019/01-02
NR. 12699/2019/01-02
NR. 12700/2019/01-02
NR. 12701/2019/01-02
NR. 12702/2019/01-02
NR. 12703/2019/01-02
NR. 12704/2019/01-02

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii în sănătate sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vedeți pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lenalidomidă Grindeks 2,5 mg capsule
Lenalidomidă Grindeks 5 mg capsule
Lenalidomidă Grindeks 7,5 mg capsule
Lenalidomidă Grindeks 10 mg capsule
Lenalidomidă Grindeks 15 mg capsule
Lenalidomidă Grindeks 20 mg capsule
Lenalidomidă Grindeks 25 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lenalidomidă Grindeks 2,5mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 2,5mg (sub formă de lenalidomidă clorură de amoniu)

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 19,68 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomidă Grindeks 5 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 5 mg (sub formă de lenalidomidă clorură de amoniu)

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 39,37 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomidă Grindeks 7,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 7,5 mg (sub formă de lenalidomidă clorură de amoniu)

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 59,05 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomidă Grindeks 10 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 10 mg (sub formă de lenalidomidă clorură de amoniu)

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 78,74 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomidă Grindeks 15 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 15 mg (sub formă de lenalidomidă clorură de amoniu)

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 118,10 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomidă Grindeks 20 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 20 mg (sub formă de lenalidomidă clorură de amoniu)

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 157,47 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Lenalidomidă Grindeks 25 mg capsule

Fiecare capsulă conține lenalidomidă 25 mg (sub formă de lenalidomidă clorură de amoniu)

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză 196,84 mg (sub formă de lactoză anhidră).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Lenalidomidă Grindeks 2,5 mg capsule

Capsule de culoare verde-deschis/alb, de mărime 4, cu lungimea de 14,3 mm, marcate "L2.5", cu pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomidă Grindeks 5 mg capsule

Capsule de culoare albă, de mărime 4, cu lungimea de 14,3 mm, marcate "L5", cu pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomidă Grindeks 7,5 mg capsule

Capsule de culoare galben-deschis/alb, de mărime 3, cu lungimea de 15,9 mm, marcate "L7.5", cu pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomidă Grindeks 10 mg capsule

Capsule de culoare verde-deschis/galben-deschis, de mărime 2, cu lungimea de 18,0 mm, marcate "L10", cu pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomidă Grindeks 15 mg capsule

Capsule de culoare albastru/alb, de mărime 1, cu lungimea de 19,4 mm, marcate "L15", cu pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomidă Grindeks 20 mg capsule

Capsule de culoare verde-deschis/albastru, de mărime 0, cu lungimea de 21,7 mm, marcate "L20", cu pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Lenalidomidă Grindeks 25 mg capsule

Capsule de culoare albă, de mărime 0, cu lungimea de 21,7 mm, marcate "L25", cu pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mielom multiplu

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Pentru toate indicațiile descrise mai jos:

- Doza este modificată 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) $< 1,0 \times 10^9/l$ 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.

Etapetele reducerii dozelor

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

^aReducerea dozelor pentru ambele medicamente poate fi abordată separat.

- *Trombocitopenie*

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

^a În cazul apariției toxicității care impune limitarea dozei (TLD) $>$ ziua 15 a unui ciclu, administrarea de lenalidomidă va fi întreruptă, cel puțin pe durata rămasă a ciclului curent de 28 de zile.

- *Neutropenie*

Când numărul de neutrofile	Acțiune terapeutică recomandată
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	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, cu doza

singura formă de toxicitate observată	inițială, o dată pe zi
Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$, când se observă și alte forme de toxicitate hematologică, dependente de doză, în afara neutropeniei	Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la nivelul de dozaj -1, o dată pe zi
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori $< 0,5 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Înteruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă, la următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discernământul medicului, 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.

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 combinație cu bortezomib și dexametazonă urmată de lenalidomidă cu dexametazonă până la progresia bolii la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant

Tratamentul inițial: Lenalidomidă în combinație cu bortezomib și dexametazonă

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

Doza inițială recomandată este de 25 mg de lenalidomidă o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale ciclurilor repetitive de 21 zile în combinație cu bortezomib și dexametazonă. Bortezomib trebuie administrat prin injecție subcutanată ($1,3 \text{ mg/m}^2$ de suprafață corporală) de două ori pe săptămână în zilele 1, 4, 8 și 11 ale fiecărui ciclu de 21 de zile. Pentru informații suplimentare despre dozaj, program și ajustarea dozelor medicamentelor administrate împreună cu lenalidomida, vezi pct. 5.1 și Rezumatul Caracteristicilor Produsului corespunzător medicamentului respectiv.

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

Tratamentul de continuare: Lenalidomidă în combinație cu dexametazonă până la progresia bolii

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

- *Pași de reducere a dozei*

	Lenalidomidă ^a
Doza inițială	25 mg
Doza la nivel -1	20 mg
Doza la nivel -2	15 mg
Doza la nivel -3	10 mg
Doza la nivel -4	5 mg
Doza la nivel -5	2,5 mg

^a Reducerea dozei poate fi făcută independent pentru toate medicamentele

- *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
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.
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
--	--

- Neutropenie

Când numărul de neutrofile	Acțiune terapeutică recomandată ^a
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 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 următorul nivel inferior de dozaj, o dată pe zi.

^a La discernământul medicului, 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.

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

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

Doza recomandată

Doza inițială recomandată este de 10 mg de lenalidomidă, o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, timp de până la 9 cicluri, doza de melfalan este de 0,18 mg/zi, pe cale orală, în zilele 1 până la 4 ale ciclurilor repetitive de 28 zile, iar doza de prednison este de 2 mg/zi, 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.

Etapetele reducerii dozelor

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

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

- Trombocitopenie

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

- Neutropenie

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

^a La discernământul medicului, 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.

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

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

Doza recomandată

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

- Etapele reducerii dozelor

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

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

- Trombocitopenie

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

- Neutropenie

Când numărul de neutrofile	Acțiune terapeutică recomandată ^a
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 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
---	--

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

Mielom multiplu cu cel puțin un tratament anterior

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

Doza recomandată

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

• *Etapele reducerii dozelor*

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

• *Trombocitopenie*

Când numărul de trombocite	Acțiune terapeutică recomandată
Scade pentru prima dată până la valori $< 30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la nivelul de dozaj -1
Pentru fiecare scădere ulterioară la valori sub $30 \times 10^9/l$ Revine la valori $\geq 30 \times 10^9/l$	Întreruperea tratamentului cu lenalidomidă Reluarea tratamentului cu lenalidomidă la următorul nivel inferior de dozaj (nivel de dozaj -2 sau -3), o dată pe zi. Nu trebuie administrată o doză mai mică de 5 mg pe zi.

• *Neutropenie*

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

^a 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.

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

Oprirea sau întreruperea administrării lenalidomidei trebuie avută în vedere în cazul erupțiilor cutanate de gradul 2 sau 3. Administrarea de lenalidomida trebuie întreruptă în cazul angioedemului, 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 cazul în care întreruperea a fost determinată de aceste reacții.

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți

Lenalidomidă Grindeks nu trebuie utilizat la copiii și adolescenți, de la naștere și până la vârsta sub 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 (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 peste, trebuie să fie evaluați prudent înainte de considerarea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În cazul pacienților cu vârsta peste 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 peste 75 ani care sunt tratați cu lenalidomidă în asociere cu melfalan și prednison.

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat cu vârsta de 75 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.

- Pacienți cu insuficiență renală

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

Nu sunt necesare ajustări ale dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și mielom multiplu. 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) ($Cl_{cr} < 30$ ml/minut, necesitând dializă).

Mielom multiplu

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

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

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

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

- Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

Administrare orală.

Lenalidomidă Grindeks 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 la vârsta 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

Când este prescrisă lenalidomida în combinație cu alte medicamente este necesară consultarea Sumarului Caracteristicilor Produsului medicamentelor respective înainte de inițierea 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 mai sunt la vârsta fertilă.

Criteria pentru femeile care nu se mai află la vârsta fertilă

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

- vârsta peste 50 ani și amenoreea 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 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 la femeile aflate la vârsta 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 la vârsta 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 consecințe ale unei sarcini, precum și necesitatea de a se adresa imediat unui medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează prescripția cu lenalidomidă, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la interval de cel mult 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 afecțiuni care determină un 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 la vârsta fertilă
- să înțeleagă necesitatea utilizării prezervativelor dacă au raporturi sexuale cu femei gravide sau aflate la vârsta 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 rămâne gravidă în timp ce pacientul se află sub tratament cu Lenalidomidă Grindeks, sau la scurt timp după ce acesta a încetat să ia Lenalidomidă Grindeks, 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 la vârsta fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:
 - pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
 - pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze 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 spermei cu rezultate negative
- anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (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 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, din cauza 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 la vârsta 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 la vârsta 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 la vârsta 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 interval de cel mult 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 în timpul tratamentului și timp cel puțin 7 zile după întreruperea tratamentului cu lenalidomidă.

Materiale educaționale, restricții privind prescrierea și distribuția

Pentru a ajuta pacienții să evite expunerea fătului la lenalidomidă, deținătorul autorizației de punere pe piață va furniza personalului medical materiale educaționale care să accentueze atenționările privind efectul teratogen anticipat al lenalidomidei și să ofere recomandări cu privire la utilizarea metodelor contraceptive înainte începerii tratamentului, precum și la necesitatea efectuării testelor de sarcină. Medicul care prescrie tratamentul trebuie să informeze pacienții și pacientele cu privire la riscul teratogen anticipat și măsurile stricte de prevenire a sarcinii, specificate în Programul de Prevenire a Sarcinii și să pună la dispoziția pacienților broșura cu un material educațional adecvat pentru pacient, cardul pacientului și/sau un instrument echivalent, în conformitate cu sistemul național de implementare a cardurilor pentru pacienți. În colaborare cu fiecare Autoritate Națională Competentă a fost implementat un sistem de distribuție controlată la nivel național. Sistemul de distribuție controlată 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 îndeaproape utilizarea în afara indicațiilor aprobate pe teritoriul național. În mod ideal, testul de sarcină, eliberarea prescripției medicale și eliberarea medicamentului din farmacie 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, efectuat sub supraveghere medicală. Prescripțiile medicale pentru femei aflate la vârsta fertilă pot fi pentru perioade de tratament de maxim 4 săptămâni, iar prescripțiile medicale pentru ceilalți pacienți pot fi pentru o perioadă maximă de tratament de 12 săptămâni.

Alte atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infarctul miocardic

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

Evenimente de tromboembolie venoasă și arterială

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

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

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

În consecință, pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru apariția tromboemboliei – inclusiv tromboză anterioară – trebuie să fie monitorizați îndeaproape. Trebuie să se ia măsuri pentru a se încerca minimizarea tuturor factorilor de risc modificabili (de exemplu fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie). Administrarea concomitentă a medicamentelor care stimulează 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.

Neutropenia și trombocitopenia

Efectele toxice principale care limitează doza de lenalidomidă includ neutropenia și trombocitopenia. 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.

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

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

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

Reacțiile adverse din studiul 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 studiul 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 la 2,4% dintre pacienții din studiul IFM 2005-02. Neutropenia febrilă de grad 4, a fost raportată cu aceeași frecvență în ambele studii, în grupurile de tratament de întreținere cu lenalidomidă, comparativ cu grupurile de întreținere cu placebo (0,4% față de 0,5% [0,4% față de 0,5% după începerea terapiei de întreținere] în studiul CALGB 100104 și respectiv de 0,3%, față de 0% în studiul IFM 2005 02). Pacienții trebuie consiliați să raporteze prompt episoadele febrile, putând fi necesară o întrerupere a tratamentului și/sau reduceri ale dozei (vezi pct. 4.2).

Trombocitopenia de gradul 3 și 4 a fost observată cu o frecvență mai mare în grupurile cu terapie de întreținere cu lenalidomidă comparativ cu grupurile cu terapie de întreținere cu placebo în cadrul a 4 studii care au evaluat întreținerea cu lenalidomidă la pacienții cu MMND care au fost supuși TACS

(37,5% față de 30,3% [17,9% față de 4,1% după începerea tratamentului de întreținere] în CALGB 100104 și, respectiv, 13,0% față de 2,9% în IFM 2005-02). Se recomandă ca pacienții și medicii să monitorizeze cu atenție apariția semnelor și simptomelor determinate de evenimentele hemoragice, inclusiv peteșii și epistaxis, în special în cazul pacienților cărora li se administrează medicamente concomitente care pot produce hemoragie (vezi pct. 4.8 Tulburări hemoragice).

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

Neutropenia de gradul 4 a fost observată cu o frecvență mai redusă la grupul tratat cu lenalidomidă în combinație cu bortezomib și dexametazonă (RVd) comparat cu grupul (Rd) comparator (2,7% vs. 5,9%) în studiul SWOG S0777. Neutropenia febrilă de gradul 4 s-a raportat cu frecvențe similare în grupul RVd și în grupul Rd (0,0% vs. 0,4%). Pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat episoadele febrile; poate fi de asemenea necesară întreruperea tratamentului și/sau reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Trombocitopenia de gradul 3 au 4 a fost observată cu frecvență mai mare în grupul RVd în comparație cu grupul Rd comparator (17,2% vs. 9,4%).

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

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

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

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

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

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

- Mielom multiplu : pacienți cu cel puțin un tratament anterior

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

La pacienții cu mielom multiplu, tratamentul concomitent cu lenalidomidă și dexametazonă este asociat cu o incidență crescută de apariție a trombocitopeniilor de gradul 3 și de gradul 4 (9,9% și,

respectiv, 1,4% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă/dexametazonă, comparativ cu 2,3% și 0,0% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo/dexametazonă; vezi pct.4.8).

Tulburări tiroidiene

S-au raportat cazuri de hipotiroidism și cazuri de hipertiroidism. Se recomandă un control optim al comorbidităților înaintea 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 s-a înregistrat o creștere în apariția neuropatiei periferice la utilizarea lenalidomidei în combinație cu dexametazonă sau melfalan și prednison sau în monoterapia cu lenalidomidă sau cu utilizarea de lungă durată a lenalidomidei pentru tratamentul mielomului multiplu nou diagnosticat.

Combinația de lenalidomidă cu bortezomib intravenos și dexametazonă la pacienții cu mielom multiplu este asociată cu o frecvență mai mare a apariției neuropatiei periferice. Frecvența a fost mai mică când bortezomib a fost administrat subcutanat. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.8 și Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru bortezomib.

Reacția de exacerbare tumorală și sindromul de liză tumorală

Deoarece lenalidomida are acțiune antineoplazică, administrarea sa poate determina apariția complicațiilor induse de sindromul de liză tumorală (SLT). SLT și reacția de exacerbare tumorală (RET) au fost observate mai frecvent la pacienții cu leucemie limfocitară cronică (LLC) și mai puțin frecvent la pacienții cu limfoame, care fuseseră tratați cu lenalidomidă. În timpul tratamentului cu lenalidomidă au fost raportate cazuri letale de SLT. 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. SLT a fost raportat rar la pacienții cu MM tratați cu lenalidomidă și nu au existat raportări la pacienții cu SMD tratați cu lenalidomidă.

Reacții alergice

S-au raportat cazuri de reacții alergice/de hipersensibilitate la pacienții tratați cu lenalidomidă (vezi pct. 4.8). 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.

Reacții cutanate severe

Au fost raportate reacții cutanate severe, inclusiv SSJ, TEN și RMES în cursul utilizării lenalidomidei. 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 erupțiilor cutanate exfoliative sau buloase sau dacă se suspectează SSJ, NET sau RMES și nu trebuie reluat după ce a fost întrerupt din cauza apariției acestor reacții. Întreruperea sau oprirea tratamentului cu lenalidomidă trebuie luate în considerare în cazul altor forme de reacții cutanate, în funcție de severitate. Pacienților cu antecedente de erupție cutanată severă asociată cu tratamentul cu talidomidă nu trebuie să li se administreze lenalidomidă.

Intoleranță la lactoză

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

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

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

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

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

La pacienții cu mielom multiplu nou diagnosticat care au primit lenalidomidă în combinație cu bortezomib și dexametazonă, rata de incidență a TMPS hematologice a fost de 0,00-0,16 la 100 de persoane-ani iar rata de incidență a TMPS solide a fost de 0,21-1,04 la 100 de persoane-ani.

Riscul crescut de tumori maligne primare suplimentare asociat cu lenalidomida este relevant, de asemenea, în contextul NDMM după transplantul de celule stem. Deși acest risc nu este complet caracterizat, el trebuie avut în vedere atunci când se ia în considerare și se utilizează Lenalidomidă Grindeks 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 grupul cu tratament cu lenalidomidă și 0,58 per 100 persoane-ani pentru grupul 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 grupul cu tratament cu lenalidomidă și 1,05 per 100 persoane-ani pentru grupul 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.

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, valorile serice inițiale crescute 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 parametrii revin la valorile inițiale se poate lua în considerare reluarea tratamentului cu doze mai mici.

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

Infecție cu sau fără neutropenie

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

Reactivare virală

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

Unele dintre cazurile de reactivare virală au avut rezultat letal.

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

Reactivarea hepatitei B a fost raportată cu frecvență rară la pacienții infectați anterior cu virusul hepatitic B (VHB) 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.

Leucoencefalopatia multifocală progresivă

În timpul tratamentului cu lenalidomidă au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), inclusiv cazuri letale. LMP a fost raportată la câteva luni până la câțiva ani după începerea tratamentului cu lenalidomidă. În general, au fost raportate cazuri la pacienții care au luat concomitent dexametazonă sau la pacienții tratați anterior cu alte chimioterapie imunosupresoare. Medicii trebuie să monitorizeze pacienții la intervale regulate și trebuie să ia în considerare LMP în diagnosticul diferențial la pacienții cu simptome neurologice noi sau agravate, semne sau simptome cognitive sau comportamentale. De asemenea, pacienții trebuie sfătuiți să-și informeze partenerii sau pe cei care îi îngrijesc cu privire la tratamentul pe care îl urmează, deoarece ei pot observa simptome de care pacienții nu sunt conștienți.

Stabilirea diagnosticului de LMP trebuie să se bazeze pe examinarea neurologică, imagistica prin rezonanță magnetică a creierului și analiza lichidului cefalorahidian pentru ADN-ul virusului JC (JCV) prin reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau o biopsie cerebrală cu testarea pentru JCV. Un PCR

negativ JCV nu exclude LMP. Monitorizarea suplimentară și evaluarea pot fi justificate dacă nu se poate stabili un diagnostic alternativ.

În cazul în care se suspectează LMP, trebuie continuată administrarea dozelor până la excluderea LMP. Dacă se confirmă LMP, administrarea de lenalidomidă trebuie întreruptă definitiv.

- 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.

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).

Contraceptive orale

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu contraceptivele orale. Lenalidomida nu este un inductor enzimatic. Într-un studiu in vitro cu hepatocite umane, lenalidomida, 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).

Warfarină

Administrarea concomitentă unor doze repetate de lenalidomidă 10 mg nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii unor doze unice de warfarină-R și -S. Administrarea concomitentă a 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.

Digoxină

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 Î (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 rabdmioliză când statinele sunt administrate concomitent cu lenalidomidă, acest tip de administrare putând avea efect aditiv. În primele săptămâni de tratament este necesară o monitorizare clinică și de laborator sporită.

Dexametazonă

Administrarea concomitentă de doze unice sau repetate de dexametazonă (40 mg o dată pe zi) nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii lenalidomidei administrată în doze repetate (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), cu excepția cazului în care există dovezi sigure că pacientul sau pacienta nu are potențial fertil.

Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta 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 la vârsta fertilă și nu utilizează metode contraceptive.

Sarcina

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

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

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

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

- pneumonii (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%), rinofaringită (34,8%), spasme musculare (33,4%), leucopenie (31,7%), astenie (29,7%), tuse (27,3%), trombocitopenie (23,5%), gastroenterită (22,5%) și pirexie (20,5%).

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

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

În studiul SWOG S0777, reacțiile adverse grave care au fost observate mai frecvent ($\geq 5\%$) la administrarea lenalidomidei în combinație cu bortezomib intravenos și dexametazonă decât la administrarea lenalidomidei în combinație cu dexametazonă au fost: hipotensiune arterială (6,5%), infecție pulmonară (5,7%), deshidratare (5,0%)

Reacțiile adverse observate mai frecvent la administrarea lenalidomidei în combinație cu bortezomib și dexametazonă decât la administrarea lenalidomidei în combinație cu dexametazonă au fost: fatigabilitate (73,7%), neuropatie periferică (71,8%), trombocitopenie (57,6%), constipație (56,1%), hipocalcemie (50,0%).

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

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

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

Reacțiile adverse observate mai frecvent în cazul Rd sau Rd18 comparativ cu MPT au fost: diaree (45,5%), fatigabilitate (32,8%), 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: 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 administrare de placebo (MPR+p), comparativ cu administrarea de melfalan, prednison și placebo, urmată de placebo (MPp+p) au fost:

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

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

Mielom multiplu : pacienți cu cel puțin un tratament anterior

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

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

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

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

Sindroame mielodisplazice

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

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

Reacțiile adverse grave includ:

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

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

Limfom cu celule de manta

Profilul general de siguranță al lenalidomidei la pacienții cu limfom cu celule de manta se bazează pe datele de la 254 de pacienți dintr-un studiu de fază 2 randomizat, controlat, intitulat MCL-002 (vezi pct. 5.1).

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

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

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

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

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

În timpul ciclului de tratament 1, 11/81 (14%) pacienți cu încărcătură tumorală mare au fost retrași din tratament în grupul cu lenalidomidă, comparativ cu 1/28 (4%) în grupul de control. Principalul motiv pentru retragerea tratamentului pentru pacienții cu încărcătură tumorală mare în timpul ciclului de tratament 1 în grupul cu lenalidomidă a fost constituit de evenimentele adverse, 7/11 (64%). Încărcătura tumorală mare a fost definită ca fiind cel puțin o leziune cu diametrul ≥ 5 cm sau 3 leziuni cu diametrul ≥ 3 cm.

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, 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 de întreținere cu lenalidomidă

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

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

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

* Se aplică numai reacțiilor adverse grave la medicament;

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

^a Termenul EA combinat de „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

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

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

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

Rezumatul pentru tratamentul combinat, prezentat sub formă tabelară în MM

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

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

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

sistemului imunitar	Hipersensibilitate [^]	
Tulburări endocrine	<u>Frecvente</u> Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Hipokalemie ^{◊,◊◊} , hiperglicemie, hipoglicemie, hipocalcemie [◊] , hiponatremie [◊] , deshidratare ^{◊◊} , inapetență, scădere în greutate <u>Frecvente</u> Hipomagnezemie, hiperuricemie, hipercalcemie ⁺	<u>Frecvente</u> Hipokalemie ^{◊,◊◊} , hiperglicemie, hipocalcemie [◊] , diabet zaharat [◊] , hipofosfatemie, hiponatremie [◊] , hiperuricemie, gută, deshidratare ^{◊◊} , inapetență, scădere în greutate
Tulburări psihice	<u>Foarte frecvente</u> Depresie, insomnie <u>Mai puțin frecvente</u> Pierdere a libidoului	<u>Frecvente</u> Depresie, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Foarte frecvente</u> Neuropatii periferice ^{◊◊} , parestezie, amețeală ^{◊◊} , tremor, disgeuzie, cefalee <u>Frecvente</u> Ataxie, tulburări de echilibru, sincopă ^{◊◊} , nevralgie, disestezie	<u>Foarte frecvente</u> Neuropatii periferice ^{◊◊} <u>Frecvente</u> Accident vascular cerebral [◊] , amețeală ^{◊◊} , sincopă ^{◊◊} , nevralgie <u>Mai puțin frecvente</u> Hemoragie intracraniană [^] , atac ischemic tranzitoriu, ischemie cerebrală
Tulburări oculare	<u>Foarte frecvente</u> Cataractă, vedere încețoșată <u>Frecvente</u> Reducerea acuității vizuale	<u>Frecvente</u> Cataractă <u>Mai puțin frecvente</u> Cecitate
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Frecvente</u> Surditate (inclusiv hipoacuzie), tinitus	
Tulburări cardiace	<u>Frecvente</u> Fibrilație atrială ^{◊,◊◊} , bradicardie <u>Mai puțin frecvente</u> Aritmie, prelungirea intervalului QT, flutter atrial, extrasistole ventriculare	<u>Frecvente</u> Infarct miocardic (inclusiv acut) ^{^,◊} , fibrilație atrială ^{◊,◊◊} , insuficiență cardiacă congestivă [◊] , tahicardie, insuficiență cardiacă ^{◊,◊◊} , ischemie miocardică
Tulburări vasculare	<u>Foarte frecvente</u> Evenimente de tromboembolie venoasă, predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară ^{^,◊,◊◊} , hipotensiune arterială ^{◊◊} <u>Frecvente</u> Hipotensiune arterială, echimoză [^]	<u>Foarte frecvente</u> Evenimente de tromboembolie venoasă, predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară ^{^,◊,◊◊} <u>Frecvente</u> Vasculită, hipotensiune arterială ^{◊◊} , hipertensiune arterială <u>Mai puțin frecvente</u> Ischemie, ischemie periferică,

		tromboză de sinus venos intracranian
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<p><u>Foarte frecvente</u> Dispnee^{◊,◊◊}, epistaxis[^], tuse</p> <p><u>Frecvente</u> dispnee</p>	<p><u>Frecvente</u> Detresă respiratorie[◊], dispnee^{◊,◊◊}, durere pleuritică^{◊◊}, hipoxie^{◊◊}</p>
Tulburări gastrointestinale	<p><u>Foarte frecvente</u> Diaree^{◊,◊◊}, constipație[◊], durere abdominală^{◊◊}, greață, vărsături^{◊◊}, dispepsie, xerostomie, stomatită</p> <p><u>Frecvente</u> Hemoragie gastro-intestinală (inclusiv hemoragie rectală, hemoragie hemoroidală, ulcer peptic hemoragic și gingivoragie)^{^,◊◊}, disfagie</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Colită, cecită</p>	<p><u>Frecvente</u> Hemoragie gastro-intestinală^{^,◊,◊◊}, obstrucție intestinală^{◊◊}, diaree^{◊◊}, constipație[◊], durere abdominală^{◊◊}, greață, vărsături^{◊◊}</p>
Tulburări hepatobiliare	<p><u>Foarte frecvente</u> Creșterea alaninaminotransferazei, creșterea aspartataminotransferazei</p> <p><u>Frecvente</u> Leziuni hepatocelulare^{◊◊}, valori anormale ale testelor funcției hepatice[◊], hiperbilirubinemia</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiență hepatică[^]</p>	<p><u>Frecvente</u> Colestază[◊], hepatotoxicitate, leziuni hepatocelulare^{◊◊}, creșterea alaninaminotransferazei, valori anormale ale testelor funcției hepatice[◊]</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Insuficiență hepatică[^]</p>
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<p><u>Foarte frecvente</u> Erupții cutanate^{◊◊}, prurit</p> <p><u>Frecvente</u> Urticarie, hiperhidroză, xerodermie, hiperpigmentare cutanată, eczemă, eritem</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice^{◊◊}, modificarea culorii pielii, reacție de fotosensibilitate</p>	<p><u>Frecvente</u> Erupții cutanate^{◊◊}</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice^{◊◊}</p>
Tulburări musculoskeletice și ale țesutului conjunctiv	<p><u>Foarte frecvente</u> Hipotonie musculară^{◊◊}, spasme musculare, durere osoasă[◊], durere și disconfort musculoskeletice și ale țesutului conjunctiv[◊], dureri la extremități, mialgie, artralgie</p> <p><u>Frecvente</u></p>	<p><u>Frecvente</u> Hipotonie musculară^{◊◊}, durere osoasă, dureri musculoskeletice și ale țesutului conjunctiv și disconfort (inclusiv dursalgie^{◊,◊◊})</p> <p><u>Mai puțin frecvente</u> Tumefiere articulară</p>

	Tumefiere articulară	
Tulburări renale și ale căilor urinare	<u>Foarte frecvente</u> Insuficiență renală (inclusiv acută) ^{◊, ◊◊} <u>Frecvente</u> Hematurie [^] , retenție urinară, incontinență urinară <u>Mai puțin frecvente</u> Sindrom Fanconi dobândit	<u>Mai puțin frecvente</u> Necroză tubulară renală
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	<u>Frecvente</u> Disfuncție erectilă	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate ^{◊, ◊◊} , edem (inclusiv edem periferic), pirexie ^{◊, ◊◊} , astenie, sindrom pseudogripal (inclusiv pirexie, tuse, mialgie, durere musculo-scheletică, cefalee și frisoane) <u>Frecvente</u> Durere toracică ^{◊, ◊◊} , letargie	<u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate ^{◊, ◊◊} <u>Frecvente</u> Edem periferic, pirexie ^{◊, ◊◊} , astenie
Investigații diagnostice	<u>Foarte frecvente</u> Fosfataza alcalină sanguină mărită <u>Frecvente</u> Creșterea nivelurilor proteinei C-reactive	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	<u>Frecvente</u> Cădere, contuzie [^]	

^{◊◊} Reacții adverse raportate ca grave în studii clinice pe pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat care au primit lenalidomidă în combinație cu bortezomib și dexametazonă

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

[◊] Reacții adverse grave raportate în studiile clinice la pacienții cu mielom multiplu tratați cu lenalidomidă în asocieră cu dexametazonă, sau cu melfalan și prednison;

⁺ Doar în cazul reacțiilor adverse grave;

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

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

Rezumatul pentru monoterapie, prezentat sub formă tabelară

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

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

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse /Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4 /Frecvență
--	------------------------------------	--

Infecții și infestări	<u>Foarte frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste) [◇]	<u>Foarte frecvente</u> Pneumonie [◇] <u>Frecvente</u> Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste) [◇] , bronșită
Tulburări hematologice și limfatic	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie ^{^,◇} , neutropenie ^{^,◇} , leucopenii	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie ^{^,◇} , neutropenie ^{^,◇} , leucopenii <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă ^{^,◇}
Tulburări endocrine	<u>Foarte frecvente</u> Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Inapetență <u>Frecvente</u> Supraîncărcare cu fier, scădere în greutate	<u>Frecvente</u> Hiperglicemie [◇] , inapetență
Tulburări psihice		<u>Frecvente</u> Modificări ale dispoziției ^{◇,~}
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Foarte frecvente</u> Amețeală, cefalee <u>Frecvente</u> Parestezie	
Tulburări cardiace		<u>Frecvente</u> Infarct miocardic acut ^{^,◇} , fibrilație atrială [◇] , insuficiență cardiacă [◇]
Tulburări vasculare	<u>Frecvente</u> Hipertensiune arterială, hematom	<u>Frecvente</u> Evenimente de tromboembolie venoasă, predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară ^{^,◇}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Foarte frecvente</u> Epistaxis [^]	
Tulburări gastrointestinale	<u>Foarte frecvente</u> Diaree [◇] , durere abdominală (inclusiv superioară), greață, vărsături, constipație <u>Frecvente</u> Xerostomie, dispepsie	<u>Frecvente</u> Diaree [◇] , greață, dureri dentare
Tulburări hepatobiliare	<u>Frecvente</u> Valori anormale ale testelor funcției hepatice	<u>Frecvente</u> Valori anormale ale testelor funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<u>Foarte frecvente</u> Erupții cutanate, xerodermie, prurit	<u>Frecvente</u> Erupții cutanate, prurit
Tulburări musculoscheletice	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>

și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare, durere musculoscheletică (inclusiv dorsalgie [◇] și durere la nivelul extremităților), artralgie, mialgie	Dorsalgie [◇]
Tulburări renale și ale căilor urinare		<u>Frecvente</u> Insuficiență renală [◇]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate, edem periferic, sindrom pseudogripal (inclusiv pirexie, tuse, faringită, mialgie, durere musculo-scheletică, cefalee)	<u>Frecvente</u> Pirexie
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		<u>Frecvente</u> Cădere

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

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

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

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

#Algoritm aplicat pentru sindroamele mielodisplazice:

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

Tabelul 4. Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice la pacienții cu sindroame mielodisplazice tratați cu lenalidomidă

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse / Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4 /Frecvență
Infecții și infestări	<u>Foarte frecvente</u>	<u>Frecvente</u>

	Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste) [◇] , rinofaringită, pneumonie [◇] <u>Frecvente</u> Sinuzită	Infecții bacteriene, virale și micotice (inclusiv infecții oportuniste) [◇] , pneumonie [◇]
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<u>Frecvente</u> Reacție de exacerbare tumorală	<u>Frecvente</u> Reacție de exacerbare tumorală, cancer de piele cu celule scuamoase ^{^,◇} , carcinom cu celule bazale ^{^,◇}
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie [^] , neutropenie ^{^,◇} , leucopenii [◇] , anemie [◇] <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă ^{^,◇}	<u>Foarte frecvente</u> Trombocitopenie [^] , neutropenie ^{^,◇} , anemie [◇] <u>Frecvente</u> Neutropenie febrilă ^{^,◇} , leucopenii [◇]
Tulburări metabolice și de nutriție	<u>Foarte frecvente</u> Inapetență, scădere în greutate, hipokaliemie <u>Frecvente</u> Deshidratare [◇]	<u>Frecvente</u> Deshidratare [◇] , hiponatremie, hipocalcemie
Tulburări psihice	<u>Frecvente</u> Insomnie	
Tulburări ale sistemului nervos	<u>Frecvente</u> Disgeuzie, cefalee, neuropatie periferică	<u>Frecvente</u> Neuropatie periferică senzorială, letargie
Tulburări acustice și vestibulare	<u>Frecvente</u> Vertij	
Tulburări cardiace		<u>Frecvente</u> Infarct miocardic acut ^{^,◇} , insuficiență cardiacă
Tulburări vasculare	<u>Frecvente</u> Hipotensiune arterială [◇]	<u>Frecvente</u> Tromboză venoasă profundă [◇] , embolie pulmonară ^{^,◇} , hipotensiune [◇]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<u>Foarte frecvente</u> Dispnee [◇]	<u>Frecvente</u> Dispnee [◇]
Tulburări gastrointestinale	<u>Foarte frecvente</u> Diaree [◇] , greață [◇] , vărsături [◇] , constipație <u>Frecvente</u> Durere abdominală [◇]	<u>Frecvente</u> Diaree [◇] , durere abdominală [◇] , constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	<u>Foarte frecvente</u> Erupții cutanate (inclusiv	<u>Frecvente</u> Erupții cutanate

subcutanat	dermatită alergică), prurit <u>Frecvente</u> Transpirații nocturne, xerodermie	
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	<u>Foarte frecvente</u> Spasme musculare, dursalgie <u>Frecvente</u> Artralgie, durere la nivelul extremităților, slăbiciune musculară [◇]	<u>Frecvente</u> Dorsalgie, slăbiciune musculară [◇] , artralgie, durere la nivelul extremităților
Tulburări renale și ale căilor urinare		<u>Frecvente</u> Insuficiență renală [◇]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<u>Foarte frecvente</u> Fatigabilitate, astenie [◇] , edem periferic, sindrom pseudogripal (inclusiv pirexie [◇] , tuse) <u>Frecvente</u> Frisoane	<u>Frecvente</u> Pirexie [◇] , astenie [◇] , fatigabilitate

^ Vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

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

Rezumatul 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 5. Reacții adverse raportate în utilizarea ulterioară punerii pe piață la pacienții tratați cu lenalidomidă

Aparate, sisteme și organe / Termen preferat	Toate reacțiile adverse /Frecvență	Reacțiile adverse de gradul 3-4 /Frecvență
Infecții și infestări	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Infecții virale, inclusiv reactivarea virusului varicelo-zosterian și a virusului hepatitic B	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Infecții virale, inclusiv reactivarea virusului varicelo-zosterian și a virusului hepatitic B
Tumori benigne, maligne		<u>Rare</u>

și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		Sindrom de liză tumorală
Tulburări hematologice și limfatice	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Hemofilie dobândită	
Tulburări ale sistemului imunitar	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Respingerea organului solid transplantat	
Tulburări endocrine	<u>Frecvente</u> Hipertiroidism	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		<u>Cu frecvență necunoscută</u> Pneumonie interstițială
Tulburări gastrointestinale		<u>Cu frecvență necunoscută</u> Pancreatită, perforație gastrointestinală (inclusiv perforații ale diverticulului, intestinului subțire și gros)^
Tulburări hepatobiliare	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Insuficiență hepatică acută^, hepatită toxică^, hepatită citolitică^, hepatită colestatică^, hepatită mixtă citolitică/colestatică^	<u>Cu frecvență necunoscută</u> Insuficiență hepatică acută^, hepatită toxică^
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		<u>Mai puțin frecvente</u> Angioedem <u>Rare</u> Sindrom Stevens-Johnson^, necroliză epidermică toxică^ <u>Cu frecvență necunoscută</u> Vasculită leucocitoclastică, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice^

^Vezi pct. 4.8. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Teratogenitatea

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

Neutropenia și trombocitopenia

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

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

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

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

S-a observat neutropenie de gradul 4 în grupul RVd într-o măsură mai mică decât la grupul de comparație Rd (2,7% vs. 5,9%) în studiul SWOG S0777. Neutropenia febrilă de gradul 4 a fost raportată cu frecvențe similare atât în grupul RVd cât și în grupul Rd (0,0% vs. 0,4%).

Trombocitopenia de gradul 4 a fost observată în grupul RVd într-o măsură mai mare decât în grupul Rd de comparație (17,2% vs. 9,4%).

- Pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat: care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asocieră 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 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: care nu sunt eligibili pentru transplant, tratați cu lenalidomidă în asocieră cu melfalan și prednison

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

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

- Mielom multiplu : pacienți cu cel puțin un tratament anterior

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

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

- Pacienți cu sindroame mielodisplazice

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

mare a trombocitopeniei de gradul 3 sau 4 (37% la pacienții tratați cu lenalidomidă comparativ cu 1,5% la pacienții cărora li s-a administrat placebo în cadrul studiului de Fază 3).

- Pacienți cu limfom cu celule în manta

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

Tromboembolia venoasă

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

Infarctul miocardic

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

Tulburări hemoragice

Tulburările hemoragice sunt enumerate în funcție de mai multe aparate, sisteme și organe: Tulburări hematologice și 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

S-au raportat cazuri de reacții alergice/de hipersensibilitate. În literatura de specialitate s-a raportat o posibilă reacție încrucișată între lenalidomidă și talidomidă.

Reacții cutanate severe

S-au raportat reacții cutanate severe, inclusiv SSJ, NET și RMESS asociate cu utilizarea lenalidomidei. Pacienților cu antecedente de erupție cutanată severă asociată cu tratamentul cu talidomidă nu trebuie să li se administreze lenalidomidă (vezi pct. 4.4).

Tumori maligne primare suplimentare

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

Leucemie mieloidă acută

- Mielom multiplu

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

- Sindroame mielodisplazice

Variabilele inițiale, incluzând o citogenetică complexă și mutația TP53, sunt asociate cu progresia către LMA la subiecții dependenți 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 colestază (ambele potențial letale), hepatită toxică, hepatită citolitică și hepatită mixtă citolitică/colestatică.

Rabdomioliză

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

Tulburări tiroidiene

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

Reacție de exacerbare tumorală și sindrom de liză tumorală

În cadrul studiului MCL-002, aproximativ 10% dintre pacienții tratați cu lenalidomidă au manifestat RET, comparativ cu 0% în grupul de control. Majoritatea evenimentelor s-au produs în ciclul 1, toate au fost evaluate drept legate de tratament, și majoritatea cazurilor raportate au fost de gradul 1 sau 2. Pacienții cu o valoare MIPI mare în momentul diagnosticării sau cu tumori voluminoase (cel puțin o leziune cu diametrul cel mai lung de ≥ 7 cm) înainte de inițierea 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-au produs în ciclul 1. Nu au existat raportări de SLT în cadrul studiului MCL-001 (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@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

Mecanismul de acțiune al lenalidomidei include proprietăți antineoplazice, antiangiogenice, proeritropoietice și imunomodulatoare. Lenalidomida inhibă, în mod specific, proliferarea anumitor celule tumorale hematopoietice (inclusiv plasmocitele tumorale caracteristice mielomului multiplu și celulele prezentând deleții la nivelul cromozomului 5), amplifică răspunsul imun mediat celular al limfocitelor T și al celulelor NK (*Natural Killer cells*) și crește numărul celulelor NKT, inhibă angiogeneza prin blocarea migrării și a adeziunii celulelor endoteliale și a formării microvascularizației, crește producția de hemoglobină fetală de către celulele stem hematopoietice CD34+ și inhibă producerea citokinelor pro-inflamatorii (cum sunt TNF- α și IL-6) de către monocite.

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 regulatorul 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.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța lenalidomidei a fost evaluată în șase studii de fază 3 privind mielomul multiplu nou diagnosticat și, două studii de fază 3 privind mielomul multiplu refractar recurent, conform descrierii de mai jos.

Mielom multiplu nou diagnosticat

- Întreținerea cu lenalidomidă la pacienții care au fost supuși TACS

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

CALGB 100104

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

administrare de 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 de colectare a datelor data de 1 februarie 2016, sunt prezentate în Tabelul 6

Tabelul 6: Sinteza datelor generale de eficacitate

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

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

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b 95% Î al medianeii.

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

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

^e Criteriu final de evaluare exploratorie (SFPB2). Lenalidomida primită de subiecți din brațul tratat cu placebo care au trecut înainte de PB la

desecretizarea studiului nu a fost considerată ca terapie de a doua linie.

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

Data finală a datelor: 17 decembrie 2009 și 01 februarie 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 în grupul de tratament cu lenalidomidă și 307 pacienți în grupul cu administrare de 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 cu administrare de placebo nu au fost lăsați să treacă în celălalt braț pentru li se administra

lenalidomidă până la progresia bolii. Brațul cu administrare de 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 administrare de 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 cu administrare de placebo.

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

Studiul SWOG S0777 a evaluat adăugarea bortezomib la tratamentul inițial cu lenalidomidă și dexametazonă, urmărit prin comparație cu grup Rd (lenalidomidă cu dexametazonă) continuu până la progresia bolii, la pacienți cu mielom multiplu netratat anterior care nu sunt eligibili pentru transplant sau care nu erau programați pentru un transplant imediat.

Pacienții din grupul tratat cu lenalidomidă, bortezomib și dexametazonă (RVd) au primit lenalidomidă 25mg zilnic, pe cale orală, în zilele 1-14, bortezomib intravenos 1,3mg/m² de suprafață corporală în zilele 1, 4, 8 și 11, și dexametazonă 20mg/zi oral, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale ciclurilor repetate de 21 de zile pentru până la opt cicluri (24 de săptămâni). Pacienții din grupul tratat cu lenalidomidă și dexametazonă (Rd) au primit lenalidomidă oral 25mg/zilnic în zilele 1-21, și dexametazonă 40mg/zi, oral, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale ciclurilor de 28 de zile pentru până la șase cicluri de 28 de zile (24 de săptămâni). Pacienții din ambele grupuri au luat ca tratament de continuare Rd: lenalidomidă 25mg/zi, oral, în zilele 1-21 și dexametazonă 40mg/zi, oral, în zilele 1, 8, 15, 22 ale ciclurilor repetate de 28 de zile. Tratamentul a fost continuat până la progresia bolii.

Principala metrică de eficiență a studiului a fost supraviețuirea fără progresie (PFS). În total 523 de pacienți au fost înscrși în studiu, cu 263 de pacienți randomizați în grupul RVd și 260 de pacienți randomizați în grupul Rd. Caracteristicile demografice și de antecedente medicale ale celor două grupuri au fost bine echilibrate.

Rezultatele PFS, așa cum au fost evaluate de IRAC, la momentul analizei primare, folosind ca dată de întrerupere 05 Noiembrie 2015 (supraveghere 50,6 luni) au arătat o reducere de 24% a riscului de progresie a bolii sau moarte în favoarea grupului RVd (HR =0,76, ÎI 95% 0,61 - 0,94 , p=0,010). Mediana generală a PFS a fost 42,5 luni (ÎI 95% 34,0-54,8) la grupul RVd versus 29,9 luni (ÎI 95% 25,6-38,2) în grupul Rd. Beneficiul a fost observat indiferent de eligibilitatea pentru transplantul de celule stem.

Tabelul 7. Rezumatul datelor de eficacitate

	Tratamentul inițial	
	RVd (8 cicluri de câte 3)	Rd (6 cicluri de 4)

	săptămâni (N = 263)	săptămâni (N = 260)
PFS evaluat de IRAC (luni)		
Timpul median ^a PFS, în luni (ÎÎ 95%) ^b	41.7 (33.1, 51.5)	29.7 (24.2, 37.8)
HR [ÎÎ 95%] ^c ; p-valoare ^d	0.76 (0.62, 0.94); 0.010	
Timp de supraviețuire per total (luni)		
Timp median ^a OS, în luni (ÎÎ 95%) ^b	89.1 (76.1, NE)	67.2 (58.4, 90.8)
HR [ÎÎ 95%] ^c ; p-valoare ^e	0.72 (0.56, 0.94); 0.013	
Răspuns^f – n (%)		
Răspuns total: CR, VGPR, or PR	199 (75.7)	170 (65.4)
≥ VGPR	153 (58.2)	83 (31.9)
Timp de urmărire (luni)		
Mediana ^f (min, max): pentru toți pacienții	61.6 (0.2, 99.4)	59.4 (0.4, 99.1)

^a ÎÎ = interval de încredere; HR = rata de risc; max = maxim; min = minim; NE = nu se poate estima; OS = timp total de supraviețuire; PFS = timp de supraviețuire fără progresia bolii; Timpul median de urmărire a fost calculate de la data randomizării.

^b Mediana este bazată pe estimatorul Kaplan-Meier.

^c Interval de încredere 95% la ambele capete ale timpului median

^d Bazat pe modelul nestratificat Cox al riscurilor proporționale de comparare a funcțiilor de supraviețuire pentru cele 2 grupuri de tratament (RVd:Rd).

^e p-valoarea este calculată prin testul log-rank nestratificat.

Data de întrerupere a colectării datelor = 01 Dec 2016.

Timpul total de supraviețuire a fost actualizat la data de întrerupere 01 Mai 2018 (84,2 luni timp median de urmărire pentru subiecții supraviețuitori) și continuă să arate un avantaj în favoarea grupului RVd: HR=0,73 (ÎÎ 95% 0,57-0,94 , p=0,014). Proporția de pacienți supraviețuitori în viață după 7 ani a fost de 54,7% în grupul RVd față de 44,7% în grupul Rd.

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

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

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

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

În cadrul unei analize actualizate a SFPB, 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 8:

Tabelul 8. Sinteza datelor generale de eficacitate

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

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

administrat pentru □ 18 cicluri; ES = eroarea standard; T = talidomidă; RPFB = răspuns parțial foarte bun.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

^b 95% Î al mediane.

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

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

^e Criteriu final de evaluare exploratorie (SFPB2)

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

^g Cea mai bună evaluare a răspunsului adjucecat în faza de tratament a studiului (pentru definițiile fiecărei categorii de răspuns, data finală a

datelor = 24 mai 2013.

^h Data finală a datelor = 24 mai 2013.

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

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

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

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

În cadrul unei analize a SFPB, SFPB2, SG utilizând ca dată finală a datelor aprilie 2013, unde timpul median de urmărire pentru toți subiecții supraviețuitori a fost de 62,4 luni; rezultatele studiului sunt prezentate în Tabelul 9:

Tabelul 9. Sinteza datelor generale de eficacitate

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
SFPB conform evaluării investigatorului – (luni)			
Timpul SFPB median ^a , în luni (95% 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 (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
MPR+R comparativ cu MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p comparativ cu MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
SFPB2 – (luni)			
Timpul SFPB2 median ^a , în luni (95% 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		
Rata supraviețuirii generale (luni)			
Timpul SG median ^a , 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)
Răspunsul mielomului, conform evaluării investigatorului – n (%)			
RC	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
RPFb	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stare stabilă a bolii (SSB)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Răspuns neevaluabil	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Durata răspunsului (RC+RP), conform evaluării investigatorului – (luni)			
Mediană ^a (95% Î) ^b	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.

^a Mediana se bazează pe estimarea Kaplan-Meier.

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

Studii de susținere privind mielomul multiplu nou diagnosticat

Un studiu deschis, randomizat, multicentric, de fază 3 (ECOG E4A03) a fost desfășurat la 445 pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat; 222 pacienți au fost randomizați în grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică și 223 au fost randomizați în grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard. Pacienților randomizați în grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard li s-a administrat lenalidomidă 25 mg/zi în zilele 1 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 zile plus dexametazonă 40 mg/zi în zilele 1 - 4, 9 - 12 și 17 - 20 ale fiecărui ciclu de 28 zile, pe perioada primelor patru cicluri. Pacienților randomizați în grupul de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică li s-a administrat lenalidomidă 25 mg/zi în zilele 1 - 21 ale fiecărui ciclu de 28 zile plus dexametazonă în doză mică: 40 mg/zi în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 zile. În cadrul grupului de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză mică, 20

pacienți (9,1%) au înregistrat cel puțin o întrerupere a dozei, comparativ cu 65 pacienți (29,3%) în cadrul grupului de tratament cu lenalidomidă/dexametazonă în doză standard.

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

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

Mielom multiplu cu cel puțin un tratament anterior

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

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

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

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

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

A fost efectuată o analiză extinsă de eficacitate, având o durată mediană de urmărire de 130,7 săptămâni. În Tabelul 10 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 (ÎÎ 95%: 36,4; 62,1) pentru pacienții tratați cu len/dex, comparativ cu 20,0 săptămâni (ÎÎ 95%: 16,1; 20,1) pentru pacienții cărora li s-au administrat placebo/dex. Durata mediană a tratamentului a fost de 44,0 săptămâni (min: 0,1, max: 254,9) pentru len/dex și 23,1 săptămâni (min: 0,3, max: 238,1) pentru placebo/dex. În ambele studii, ratele de răspuns complet (RC), răspuns parțial (RP) și răspuns global (RC+RP) în grupul tratat cu len/dex rămân semnificativ mai mari, comparativ cu grupul la care s-au administrat placebo/dex. Supraviețuirea mediană globală în cadrul analizei extinse de urmărire asupra studiilor grupate este de 164,3 săptămâni (ÎÎ 95%: 145,1; 192,6) la pacienții tratați cu len/dex, comparativ cu 136,4 săptămâni (ÎÎ 95%: 113,1; 161,7) la pacienții cărora li s-au administrat placebo/dex. Cu toate că la 170 dintre cei 351 pacienți randomizați să facă parte din grupul placebo/dex s-a administrat lenalidomidă după progresia bolii sau după revelarea datelor privind tratamentul, analiza globală a ratei globale de supraviețuire a evidențiat un beneficiu în ceea ce privește timpul de supraviețuire, semnificativ din punct de vedere statistic, pentru grupul len/dex, comparativ cu grupul placebo/dex (RR = 0,833, ÎÎ 95% = [0,687; 1,009], p = 0,045).

Tabelul 10. Sinteza rezultatelor analizelor privind eficacitatea începând cu data de referință pentru studiile grupate extinse, de urmărire, MM-009 și MM-010 (datele de referință au fost 23 iulie 2008 respectiv, 2 martie 2008)

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

a. Test log rank bilateral care compară curbele de supraviețuire între grupurile de tratament.

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

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu lenalidomidă la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielom multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lenalidomida conține un atom de carbon asimetric și, de aceea, poate exista în formele optic active S(-) și R(+). Lenalidomida este produsă sub forma unui amestec racemic. Lenalidomida are, în general, o

solubilitate mai mare în solvenții organici; solubilitatea maximă se obține în soluția tampon de HCl 0,1N.

Absorbție

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

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

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

Distribuție

In vitro, legarea lenalidomidei marcată cu C14 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) TCO1 și TCO2.

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

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

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 dozelor de 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 determină o expunere de aproximativ 25 ori mai mare decât expunerea zilnică la om, calculată pe baza ASC. La maimuță, administrarea repetată, pe cale orală, a dozelor de 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 dozelor de 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 mieloid/eritroide și atrofia 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

Capsula conține

Lactoză
Celuloză microcristalină (E 460 (i))
Croscarmeloză sodică (E 468)
Stearat de magneziu (E 470b)

Învelișul capsulei:

Lenalidomidă Grindeks 2,5 mg capsule
Dioxid de titan E171
Gelatină
Albastru strălucitor FCF E133
Oxid galben de fer E172

Lenalidomidă Grindeks 5 mg capsule

Dioxid de titan E171
Gelatină

Lenalidomidă Grindeks 7.5 mg capsule

Dioxid de titan E171
Gelatină
Oxid galben de fer E172

Lenalidomidă Grindeks 10 mg capsule

Dioxid de titan E171
Gelatină
Oxid galben de fer E172
Albastru strălucitor FCF E133

Lenalidomidă Grindeks 15 mg capsule

Dioxid de titan E171
Gelatină
Albastru strălucitor FCF E133

Lenalidomidă Grindeks 20 mg capsule

Dioxid de titan E171
Gelatină
Albastru strălucitor FCF E133
Oxid galben de fer E172

Lenalidomidă Grindeks 25 mg capsule

Dioxid de titan E171
Gelatină

Cerneală pentru inscripționare:

Shellac (E904)
Propilenglicol (E1520)
Oxid negru de fer (E172)
Hidroxid de potasiu (E525)
Soluție de amoniac concentrată (E527)

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Letonia
Tel.: +371 67083 205
E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12698/2019/01-02
12699/2019/01-02
12700/2019/01-02
12701/2019/01-02
12702/2019/01-02
12703/2019/01-02
12704/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2020