

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Леналидомид Тева 5 mg капсула, тврда  
Леналидомид Тева 10 mg капсула, тврда  
Леналидомид Тева 15 mg капсула, тврда  
Леналидомид Тева 25 mg капсула, тврда

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Леналидомид Тева 5 mg капсула, тврда  
Една капсула содржи леналидомид хлорид хидрат, што одговара на 5 mg леналидомид.

Леналидомид Тева 10 mg капсула, тврда  
Една капсула содржи леналидомид хлорид хидрат, што одговара на 10 mg леналидомид.

Леналидомид Тева 15 mg капсула, тврда  
Една капсула содржи леналидомид хлорид хидрат, што одговара на 15 mg леналидомид.

Леналидомид Тева 25 mg капсула, тврда  
Една капсула содржи леналидомид хлорид хидрат, што одговара на 25 mg леналидомид.

### Експципиенси со познато дејство:

Леналидомид Тева 5 mg капсула, тврда: една капсула содржи 0,5 mg натриум.

Леналидомид Тева 10 mg капсула, тврда: една капсула содржи 0,9 mg натриум.

Леналидомид Тева 15 mg капсула, тврда: една капсула содржи 1,35 mg натриум.

Леналидомид Тева 25 mg капсула, тврда: една капсула содржи 2,25 mg натриум.

За целосната листа на експципиенси, видете во дел 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Тврда капсула.

Леналидомид Тева 5 mg капсула, тврда

Тврди, непроѕирни капсули, со големина „4“ (со должина од околу 14,3 mm), со црна ознака „5“ на бело тело на капсулата и бела капа на капсулата. Капсулите содржат речиси бел до светложолт или беж прашок или компримиран прашок.

Леналидомид Тева 10 mg капсула, тврда

Тврди, непроѕирни капсули, со големина „2“ (со должина од околу 18 mm), со црна ознака „10“ на телото на капсулата со боја на слонова коска и зелена капа на капсулата. Капсулите содржат речиси бел до светложолт или беж прашок или компримиран прашок.

Леналидомид Тева 15 mg капсула, тврда

Тврди, непроѕирни капсули, со големина „1“ (со должина од околу 19,4 mm), со црна ознака „15“ на бело тело на капсулата и сина капа на капсулата. Капсулите содржат речиси бел до светложолт или беж прашок или компримиран прашок.



### Леналидомид Тева 25 mg капсула, тврда

Тврди, непроѕирни капсули со големина „0“ (со должина од околу 21,7 mm), со црна ознака „25“ на бело тело на капсулата и бела капа на капсулата. Капсулите содржат речиси бел до светложолт или беж прашок или компримиран прашок.

## **4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ**

### **4.1 Терапевтски индикации**

#### Мултипен миелом

Леналидомид Тева како монотерапија е индициран за терапија за одржување кај возрасни пациенти со новодијагностициран мултипен миелом (MM) кај кои е спроведена трансплантација на автологни матични клетки (англ. *autologous stem cell transplantation, ASCT*).

Леналидомид Тева како комбинирана терапија со дексаметазон, бортезомиб и дексаметазон или со мелфалан и преднизон (видете дел 4.2) е индициран за лекување на возрасни пациенти со претходно нелекуван мултипен миелом (MM) кои не се погодни за трансплантација.

Леналидомид Тева, во комбинација со дексаметазон, е индициран за лекување на мултипен миелом кај возрасни пациенти кои претходно примиле барем една линија на терапија.

#### Миелодиспластични синдроми

Леналидомид Тева како монотерапија е индициран за лекување на возрасни пациенти со анемија зависна од трансфузија, заради низок или среден ризик-1 миелодиспластични синдроми поврзани со цитогенетска абнормалност со изолирана длеција на 5q, кога другите терапевтски опции се недоволни или несоодветни.

#### Фоликуларен лимфом

Леналидомид Тева во комбинација со ритуксимаб (анти-CD20 антители) е индициран за лекување на возрасни пациенти со претходно лекуван фоликуларен лимфом (Степен 1 – 3 а).

### **4.2 Дозирање и начин на употреба**

Лекувањето со лекот Леналидомид Тева треба да биде надгледувано од страна на лекар кој има искуство во примена на антинеопластична терапија (канцер).

За сите индикации опишани подолу:

- Дозирањето се модифицира според клиничките и лабораториските наоди (видете дел 4.4).
- Прилагодување на дозата, за време на лекувањето или при повторување на лекувањето, се препорачува за лекување на тромбоцитопенија и неутропенија од степен 3 или 4 или друга токсичност од степен 3 или 4 за која се проценува дека е поврзана со леналидомид.
- Во случај на неутропенија, потребно е да се разгледа примена на фактори на раст за лекување на пациентите.



- Ако по пропуштената доза поминале помалку од 12 часа, пациентот може да ја земе дозата. Ако поминале повеќе од 12 часа од вообичаеното време на пропуштената доза, пациентот не треба да ја зема дозата, туку треба да ја земе следната доза во вообичаеното време, следниот ден.

## Дозирање

### **Новодијагностициран мултиплен миелом (NDMM)**

- Употреба на леналидомид во комбинација со дексаметазон до прогресија на болеста кај пациенти кои не се погодни за трансплантација  
Лекувањето со леналидомид не смее да се иницира ако апсолутниот број на неутрофили е  $< 1,0 \times 10^9/L$  и/или бројот на тромбоцити е  $< 50 \times 10^9/L$ .

#### *Препорачана доза*

Препорачаната почетна доза на леналидомид е 25 mg перорално, еднаш дневно од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус.

Препорачаната доза на дексаметазон е 40 mg перорално, еднаш дневно на ден 1, 8, 15 и 22 од повторливиот 28-дневен циклус. Пациентите може да продолжат со лекувањето со леналидомид и дексаметазон сè до прогресија на болеста или неподносливост на лекувањето.

- *Чекори за намалување на дозата*

	Леналидомид <sup>a</sup>	Дексаметазон <sup>a</sup>
Почетна доза	25 mg	40 mg
Ниво на доза - 1	20 mg	20 mg
Ниво на доза - 2	15 mg	12 mg
Ниво на доза - 3	10 mg	8 mg
Ниво на доза - 4	5 mg	4 mg
Ниво на доза - 5	2,5 mg	Не е применливо

<sup>a</sup>Намалувањето на дозата за двата лека може да се спроведува независно еден од друг.

- *Тромбоцитопенија*

Кога бројот на тромбоцити	Препорачан тек на лекувањето
Ќе падне на $< 25 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид до крајот на циклусот <sup>a</sup>
Ќе се врати на $\geq 50 \times 10^9/L$	Во следниот циклус, лекувањето продолжува со следното пониско ниво на доза

<sup>a</sup> Ако по 15 дена од циклусот се појави токсичност која ја ограничува дозата (англ. *Dose Limiting Toxicity, DLT*), дозата на ленолидамид треба привремено да се прекине барем до крајот на тој 28-дневен циклус.

- **Неутропенија**

Кога бројот на неутрофили	Препорачан тек на лекување <sup>a</sup>
За првпат ќе падне на $< 0,5 \times 10^9/L$ Ќе се врати на $\geq 1 \times 10^9/L$ , а неутропенијата е единствена забележана токсичност	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид Да се продолжи со леналидомид со почетната доза еднаш дневно
Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$ со присуство на друга хематолошка токсичност зависна од дозата, освен неутропенија	Лекувањето со леналидомид да продолжи со ниво на доза -1, еднаш дневно
Секој следен пат ќе падне под $0,5 \times 10^9/L$ Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид Да се продолжи со леналидомид со следно пониско ниво на доза еднаш дневно

<sup>a</sup> Ако неутропенијата е единствена токсичност кај која било доза, според мислење на лекарот, се додава фактор за стимулација на раст на гранулоцитни колонии (G-CSF) и се одржува нивото на доза на леналидомид.

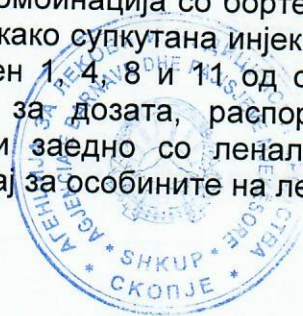
Во случај на хематолошка токсичност, дозата на леналидомид може повторно да се воведо при следното повисоко ниво на доза (сè до почетната доза), кога ќе се подобри функцијата на коскената срцевина (без хематолошка токсичност во најмалку два последователни циклуси: апсолутниот број на неутрофили е  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , а бројот на тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/L$  на почетокот на новиот циклус).

- Леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон проследено со леналидомид и дексаметазон сè до прогресија на болеста кај пациенти кои не се погодни за трансплантација

*Почетно лекување: Леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон*

Лекувањето со леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон не смее да се започне ако апсолутниот број на неутрофили е  $< 1,0 \times 10^9/L$  и /или бројот на тромбоцити е  $< 50 \times 10^9/L$ .

Препорачаната почетна доза леналидомид е 25 mg перорално, еднаш дневно од ден 1 до ден 14 од секој 21-дневен циклус во комбинација со бортезомиб и дексаметазон. Бортезомиб треба да се применува како супкутана инјекција ( $1,3 \text{ mg/m}^3$  телесна површина) двапати неделно на ден 1, 4, 8 и 11 од секој 21-дневен циклус. За дополнителни информации за дозата, распоредот и прилагодувањето на дозата на лековите земени заедно со леналидомид, проверете во дел 5.1 и соодветниот збирен извештај за особините на лекот.



Се препорачуваат до осум циклуси на лекување со времетраење на секој циклус од 21 ден (24 недели на почетно лекување).

*Понатамошно лекување: Леналидомид во комбинација со дексаметазон сè до прогресија*

Се продолжува со леналидомид 25 mg перорално, еднаш дневно од ден 1 до ден 21 од повторливиот 28-дневен циклус во комбинација со дексаметазон. Лекувањето треба да се продолжи сè до прогресија на болеста или неприфатлива токсичност.

- *Чекори за намалување на дозата*

	Леналидомид <sup>a</sup>
Почетна доза	25 mg
Ниво на доза-1	20 mg
Ниво на доза-2	15 mg
Ниво на доза-3	10 mg
Ниво на доза-4	5 mg
Ниво на доза-5	2,5 mg

<sup>a</sup> Намалувањето на дозата за двата лека може да се спроведува независно еден од друг.

- *Тромбоцитопенија*

Кога бројот на тромбоцити	Препорачан тек на лекување
Ќе падне на $< 30 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид
Ќе се врати на $\geq 50 \times 10^9/L$	Да се продолжи со леналидомид при ниво на доза -1, еднаш дневно
За секој следен пад под $30 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид
Ќе се врати на $\geq 50 \times 10^9/L$	Да се продолжи со леналидомид со следното пониско дозно ниво, еднаш дневно

- *Неутропенија*

Кога бројот на неутрофили	Препорачан тек на лекување <sup>a</sup>
Првпат ќе падне на $< 0,5 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид
Ќе се врати на $> 1 \times 10^9/L$ кога неутропенија е единствената забележана токсичност	Да се продолжи со леналидомид при почетна доза, еднаш дневно



Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$ кога се забележува и друга хематолошка токсичност зависна од дозата, освен неутропенија	Продолжување со леналидомид при ниво на доза -1, еднаш дневно
За секој следен пад под $< 0,5 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид
Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Да се продолжи со леналидомид со следното пониско дозно ниво, еднаш дневно

<sup>a</sup> Според мислење на лекарот, ако неутропенијата е единствената токсичност при кое било дозно ниво, се додава стимулирачки фактор на гранулоцитни колонии (G-CSF) и се одржува дозното ниво на леналидомид.

- Леналидомид во комбинација со мелфалан и преднизон, проследен со одржување со леналидомид кај пациенти кои не се погодни за трансплантација

Лекувањето со леналидомид не смее да започне ако апсолутниот број на неутрофили е  $< 1,5 \times 10^9/L$  и/или бројот на тромбоцити е  $< 75 \times 10^9/L$ .

#### Препорачана доза

Препорачаната почетна доза на леналидомид е 10 mg перорално, еднаш дневно од ден 1 до ден 21 од повторливиот 28-дневен циклус до 9 циклуси, мелфалан 0,18 mg/kg, перорално од ден 1 до ден 4 од повторливиот 28-дневен циклус, преднизон 2 mg/kg, перорално, од ден 1 до ден 4 во повторливиот 28-дневен циклус. Пациентите кои ќе ги завршат 9-те циклуси или кои не можат да ја завршат комбинираната терапија заради изразени несакани ефекти, се лекуваат со монотерапија со леналидомид, според следното: 10 mg перорално еднаш дневно од ден 1 до ден 21 од повторливиот 28-дневен циклус сè до прогресија на болеста.

- Чекори за намалување на дозата

	Леналидомид	Мелфалан	Преднизон
Почетна доза	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Ниво на доза - 1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Ниво на доза - 2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Ниво на доза - 3	2,5 mg	Не е применливо	0,25 mg/kg

<sup>a</sup>Ако неутропенијата е единствена токсичност кај која било доза, додадете го факторот за стимулација на раст на гранулоцитни колонии (G-CSF) и одржувајте го нивото на доза на леналидомид.

#### - Тромбоцитопенија

Кога бројот на тромбоцити	Препорачан тек на лекување
---------------------------	----------------------------



Првпат ќе падне на $< 25 \times 10^9/L$ Ќе се врати на $\geq 25 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид  Да се продолжи со леналидомид и мелфалан при ниво на доза -1
Секој следен пат ќе падне под $30 \times 10^9/L$  Ќе се врати на $\geq 30 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид  Да се продолжи со леналидомид при следното пониско ниво на доза (2-ро или 3-то ниво на доза) еднаш дневно

- Неутропенија

Кога бројот на неутрофили	Препорачан тек на лекување
Првпат ќе падне на $< 0,5 \times 10^9/L^a$  Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$ , а неутропенија е единствена забележана токсичност	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид  Да се продолжи со леналидомид при почетна доза еднаш дневно
Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$ со присуство на друга хематолошка токсичност зависна од дозата, освен неутропенија	Да се продолжи со леналидомид при ниво на доза -1 еднаш дневно
Секој следен пат кога ќе падне под $0,5 \times 10^9/L$  Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид  Да се продолжи со леналидомид при следното пониско ниво на доза еднаш дневно

<sup>a</sup> Според мислење на лекарот, ако неутропенијата е единствената токсичност при кое било дозно ниво, се додава стимулирачки фактор на гранулоцитни колонии (G-CSF) и се одржува дозното ниво на леналидомид.

- Терапија за одржување со леналидомид кај пациенти на кои им била извршена трансплантација на автологни матични клетки (ASCT)

Терапијата на одржување со леналидомид треба да започне по соодветно хематолошко опоравување по трансплантацијата на автологни матични клетки без докази за прогресија на болеста. Лекувањето со леналидомид не смее да започне ако апсолутниот број на неутрофили е  $< 1,0 \times 10^9/L$  и/или бројот на тромбоцити е  $< 75 \times 10^9/L$ .

Препорачана доза

Препорачаната почетна доза на леналидомид е 10 mg перорално, еднаш дневно без прекин (од ден 1 до ден 28 во повторлив 28-дневен циклус), а се дава сè до прогресија на болеста или неподносливост на терапијата. По 3



циклуси на терапија за одржување со леналидомид, дозата може да се зголеми до 15 mg перорално еднаш на ден, ако се поднесува.

- Чекори за намалување на дозата

	Почетна доза (10 mg)	Во случај на зголемување на дозата (15 mg) <sup>a</sup>
Ниво на доза -1	5 mg	10 mg
Ниво на доза -2	5 mg (од ден 1 до ден 21, на секои 28 дена)	5 mg
Ниво на доза -3	Не е применливо	5 mg (од ден 1 до ден 21, на секои 28 дена)
Дозата не треба да биде помала од 5 mg (од ден 1 до ден 21, на секои 28 дена)		

<sup>a</sup> По 3 циклуси на терапија за одржување со леналидомид, дозата може да се зголеми до 15 mg перорално еднаш дневно, ако пациентот ја поднесува.

- Тромбоцитопенија

Кога бројот на тромбоцити	Препорачан тек на лекување
Ќе падне на $< 30 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид
Ќе се врати на $\geq 30 \times 10^9/L$	Лекувањето со леналидомид да продолжи со ниво на доза -1, еднаш дневно
За секој следен пад под $30 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид
Ќе се врати на $\geq 30 \times 10^9/L$	Продолжете со леналидомид при следното пониско ниво на доза, еднаш дневно

- Неутропенија

Кога бројот на неутрофили	Препорачан тек на лекување <sup>a</sup>
Ќе падне на $< 0,5 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид
Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Лекувањето со леналидомид да продолжи со ниво на доза -1, еднаш дневно
За секој следен пад под $< 0,5 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид



Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Продолжете со леналидомид при следното пониско ниво на доза, еднаш дневно
---	---

<sup>a</sup> Ако неутропенијата е единствената токсичност кај кое било ниво на доза, според одлука на лекарот, се додава фактор на стимулација на раст на гранулоцитни колонии (G-CSF) и се одржува нивото на дозата на леналидомид.

**Мултипен миелом со најмалку една претходна терапија**

Лекувањето со леналидомид не смее да започне ако апсолутниот број на неутрофили е  $< 1,0 \times 10^9/L$  и/или бројот на тромбоцити е  $< 75 \times 10^9/L$  или, зависно од инфилтрацијата на плазма клетки во коскената срцевина, бројот на тромбоцити е  $< 30 \times 10^9/L$ .

**Препорачана доза**

Препорачаната почетна доза на леналидомид е 25 mg перорално, еднаш дневно од ден 1 до ден 21 од повторливиот 28-дневен циклус. Препорачаната доза на дексаметазон е 40 mg перорално еднаш, дневно од ден 1 до ден 4, од ден 9 до ден 12 и од ден 17 до ден 20 од секој 28-дневен циклус во текот на првите 4 циклуси на лекување, а потоа 40 mg еднаш дневно од ден 1 до ден 4 на секои 28 дена.

Лекарите кои го пропишуваат лекот треба внимателно да проценат која доза на дексаметазон треба да ја применат, земајќи ги предвид здравствената состојба и стадиумот на болеста на пациентот.

**- Чекори при намалување на дозата**

Почетна доза	25 mg
Ниво на доза -1	15 mg
Ниво на доза -2	10 mg
Ниво на доза -3	5 mg

**- Тромбоцитопенија**

Кога бројот на тромбоцити	Препорачан тек на лекување
Првпат ќе падне на $< 30 \times 10^9/L$	Привремено прекинување на лекувањето со леналидомид
Ќе се врати на $\geq 30 \times 10^9/L$	Да се продолжи со леналидомид при ниво на доза -1



Секој следен пат ќе падне под $30 \times 10^9/L$  Ќе се врати на $\geq 30 \times 10^9/L$	Привремено прекинување на лекувањето со леналидомид  Да се продолжи со леналидомид при следното пониско ниво на доза (ниво на доза - 2 или ниво на доза - 3.) еднаш дневно; да не се применува доза под 5 mg еднаш дневно.
--	--

- Неутропенија

Кога бројот на неутрофили	Препорачан тек на лекување <sup>a</sup>
Првпат ќе падне на $< 0,5 \times 10^9/L$  Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$ , а неутропенија е единствена забележана токсичност	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид  Да се продолжи со леналидомид при почетна доза еднаш дневно
Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$ со присуство на друга дозно зависна хематолошка токсичност, освен неутропенија	Да се продолжи со леналидомид при ниво на доза -1 еднаш дневно
Секој следен пат ќе падне под $0,5 \times 10^9/L$  Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид  Да се продолжи со леналидомид при следното пониско ниво на доза (ниво на доза-1, ниво на доза-2, ниво на доза-3.) еднаш дневно; да не се применуваат дози под 5 mg еднаш дневно

<sup>a</sup>Ако неутропенијата е единствената токсичност кај кое било ниво на доза, според одлука на лекарот, се додава фактор на стимулација на раст на гранулоцитни колонии (G-CSF) и се одржува нивото на дозата на леналидомид.

**Миелодиспластични синдроми (MDS)**

Лекувањето со леналидомид не смее да се започне ако апсолутниот број на неутрофили е  $< 0,5 \times 10^9/L$  и/или бројот на тромбоцити е  $< 25 \times 10^9/L$ .

**Препорачана доза**

Препорачаната почетна доза на леналидомид е 10 mg перорално, еднаш дневно од ден 1 до ден 21 од повторливиот 28-дневен циклус.

- Чекори за намалување на дозата

Почетна доза	10 mg еднаш дневно, од ден 1 до ден 21, секои 28 дена
Ниво на доза-1	5 mg еднаш дневно, од ден 1 до ден 21, секои 28 дена
Ниво на доза-2	2,5 mg еднаш дневно, од ден 1 до ден 21, секои 28 дена



Ниво на доза-3	2,5 mg еднаш дневно, од ден 1 до ден 21, секои 28 дена
----------------	--

- *Тромбоцитопенија*

Кога бројот на тромбоцити	Препорачан тек на лекување
Ќе падне на $< 25 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид
Ќе се врати на $\geq 25 \times 10^9/L$ - $< 50 \times 10^9/L$ барем двапати за $\geq 7$ дена или кога бројот на тромбоцити се враќа на $\geq 50 \times 10^9/L$ во кое било време	Да се продолжи со леналидомид при следното пониско ниво на доза (1-во, 2-ро или 3-то ниво на доза)

- *Неутропенија*

Кога бројот на неутрофили	Препорачан тек на лекување
Ќе падне на $< 0,5 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид
Ќе се врати на $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Да се продолжи со леналидомид при следното пониско ниво на доза (1-во, 2-ро или 3-то ниво на доза)

*Прекин на лекувањето со леналидомид*

Треба да се прекине лекувањето со леналидомид кај пациентите кај кои еритроцитите не дале ниту минимален одговор во тек на 4 месеци од почетокот на лекувањето, прикажано со намалување на потребата од трансфузија за најмалку 50%, или ако не се врши трансфузија, пораст на хемоглобинот за 1g/dL.

**Фоликуларен лимфом (FL)**

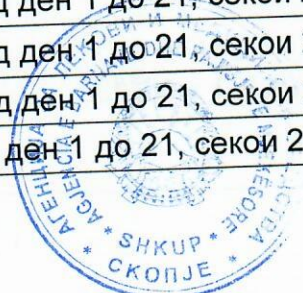
Лекувањето со леналидомид не смее да започне ако апсолутниот број на неутрофили е  $< 1 \times 10^9/L$  и/или бројот на тромбоцити е  $< 50 \times 10^9/L$ , освен ако се јавува секундарно на инфилтрација на лимфом во коскената срцевина.

*Препорачана доза*

Препорачаната почетна доза на леналидомид е 20 mg перорално, еднаш дневно на ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус, најдолго до 12 циклуси на лекување. Препорачаната почетна доза на ритуксимаб е  $375 \text{ mg/m}^2$  интравенски (IV), секоја недела во циклус 1 (на ден 1, 8, 15 и 22) и ден 1 од секој 28-дневен циклус, од циклус 2 до циклус 5.

- *Чекори за намалување на доза*

Почетна доза	20 mg еднаш дневно, од ден 1 до 21, секои 28 дена
Ниво на доза-1	15 mg еднаш дневно, од ден 1 до 21, секои 28 дена
Ниво на доза-2	10 mg еднаш дневно, од ден 1 до 21, секои 28 дена
Ниво на доза-3	5 mg еднаш дневно, од ден 1 до 21, секои 28 дена



За прилагодување на дозата заради токсичност на ритуксимаб, прочитајте во соодветниот збирен извештај за особините на лекот.

- Тромбоцитопенија

Кога бројот на тромбоцити	Препорачан тек на лекување
Ќе падне на $< 50 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид и да се прави комплетна крвна слика на секои 7 дена
Ќе се врати на $\geq 50 \times 10^9/L$	Да се продолжи со леналидомид при следното пониско ниво на доза (ниво на доза-1)
За секој следен пад под $50 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид и да се прави комплетна крвна слика на секои 7 дена.
Ќе се врати на $\geq 50 \times 10^9/L$	Да се продолжи со леналидомид при следното пониско ниво на доза (ниво на доза-2 или ниво на доза-3). Да не се употребуваат дози кои се пониски од ниво на доза-3.

- Неутропенија

Кога бројот на неутрофили	Препорачан тек на лекување
Ќе падне на $< 1 \times 10^9/L$ во тек на најмалку 7 дена или ќе падне на $< 1 \times 10^9/L$ придружено со треска (телесна температура $\geq 38,5^\circ C$ ) или ќе падне на $< 0,5 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид и да се прави комплетна крвна слика на секои 7 дена
Ќе се врати на $\geq 1 \times 10^9/L$	Да се продолжи со леналидомид при следното пониско ниво на доза (ниво на доза-1)
За секој следен пад под $1 \times 10^9/L$ во тек на најмалку 7 дена или пад на $< 1 \times 10^9/L$ придружено со треска (телесна температура $\geq 38,5^\circ C$ ) или пад на $< 0,5 \times 10^9/L$	Привремено да се прекине лекувањето со леналидомид и да се прави комплетна крвна слика на секои 7 дена
Ќе се врати на $\geq 1 \times 10^9/L$	Да се продолжи со леналидомид при следното пониско ниво на доза (ниво на доза-2, ниво на доза-3) Да не се употребуваат дози кои се пониски од ниво на доза-3

<sup>a</sup>Според мислење на лекарот, ако неутропенијата е единствената токсичност при било кое дозно ниво, се додава стимулирачки фактор на гранулоцитна колонја (G-CSF).

### **Фоликуларен лимфом (FL)**

*Синдром на лиза на тумор (англ. Tumor lysis syndrome, TLS)*

Сите пациенти треба да земаат профилатична терапија за синдром на лиза на тумор (алопуринол, разбуриказа или еквивалентен лек според институционалните водичи) и да бидат добро хидрирани (перорално) за време на првата недела од првиот циклус, или подолго, ако постои клиничка потреба. За да се следи појавата на синдром на лиза на тумор, на пациентите треба еднаш неделно да им се врши целосна биохемиска анализа на крвта за време на првиот циклус и според клиничките потреби.

Леналидомидот може да се продолжи (доза за одржување) кај пациенти со лабораториски наоди за синдром на лиза на тумор или со клинички манифестации на синдром на лиза на тумор од степен 1, или според мислење на лекарот, дозата да се намали за едно ниво и да се продолжи со леналидомид. Треба да биде обезбедена интензивна интравенска хидратација и соодветна медицинска грижа според локалните стандарди за грижа, сè до корекција на електролитниот дисбаланс. Може да биде потребно лекување со разбуриказа за да се намали хиперурикемијата. Пациентот се хоспитализира според мислење на лекарот.

Кај пациенти со клинички синдром на лиза на тумор од степен 2 до степен 4, леналидомидот привремено се прекинува и се прави целосна биохемиска анализа на крвта, секоја недела или според клиничките потреби. Треба да биде обезбедена интензивна интравенска хидратација и соодветна медицинска грижа според локалните стандарди за грижа, сè до корекција на електролитните нарушувања. Лекувањето со разбуриказа и хоспитализацијата се прават според одлука на лекарот. Кога синдромот на лиза на тумор ќе стигне до степен 0, може повторно да се започне лекувањето со леналидомид при следната пониска доза, според одлука на лекарот (видете дел 4.4).

*Реакција на разгорување на тумор (англ. Tumor flare reaction, TFR)*

Според мислење на лекарот, лекувањето со леналидомид може да се продолжи кај пациенти со реакција на разгорување на тумор од степен 1 или 2 без прекин или прилагодување на дозата. Според мислење на лекарот, може да се примени лекување со нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ), ограничена терапија со кортикостероиди и/или опиоидни аналгетици. Кај пациенти со реакција на разгорување на тумор од степен 3 или 4, треба да се одложи лекувањето со леналидомид и да се започне терапија со НСАИЛ, кортикостероиди и/или опиоидни аналгетици. Кога реакцијата на разгорување на туморот ќе дојде до степен  $\leq 1$ , може повторно да се започне лекувањето со леналидомид при истото ниво на доза до крајот на циклусот. Пациентите може да примат лекување за справување со симптомите според водичите за лекување на реакција на разгорување на тумор од степен 1 и 2 (видете дел 4.4).

### **Сите индикации**

Во случај на токсичност од степен 3 или 4, за која се проценува дека е поврзана со леналидомид, лекувањето треба привремено да се прекине и



повторно да се започне при следното пониско дозно ниво кога токсичноста ќе се намали на степен  $\leq 2$ , зависно од одлуката на лекарот.

Треба да се земе предвид прекин или престанок на третманот со леналидомид во случај на осип на кожата од степен 2 или 3.

Леналидомид мора да се прекине во случај на ангиоедем, анафилактичка реакција, осип од степен 4, ексфолијативен или булозен осип или кога постои сомнение за Стивенс-Џонсон-ов синдром (англ. *Stevens-Johnson syndrome*, *SJS*), токсична епидермална некролиза (TEN), или реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (англ. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, *DRESS*). По прекин на лекувањето заради овие реакции, лекувањето не смее повторно да се започне.

### **Посебни популации**

#### **- Педијатриска популација**

Леналидомид Тева не смее да се користи кај деца и адолесценти на возраст помала од 18 години, заради безбедносни причини (видете дел 5.1).

#### **- Постари лица**

Моментално достапните фармакокинетски податоци се опишани во делот 5.2. Леналидомид бил применуван во клинички испитувања кај пациенти со мултипен миелом на возраст до 91 година и кај пациенти со миелодиспластични синдроми на возраст до 95 години (видете дел 5.1). Бидејќи кај постари пациенти има поголема веројатност за намалена ренална функција, треба да се внимава при изборот на дози и разумно е да се следи реналната функција.

### **Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти кои не се погодни за трансплантација**

Пациентите со новодијагностициран мултипен миелом на возраст од 75 години и постари треба внимателно да се проценат пред да се земе предвид лекувањето (видете дел 4.4).

Кај пациенти постари од 75 години лекувани со леналидомид во комбинација со дексаметазон, почетната доза на дексаметазон е 20 mg еднаш дневно, на ден 1, 8, 15 и 22 од секој 28-дневен циклус на лекување.

Не се предложува прилагодување на дозата кај пациенти постари од 75 години кои биле лекувани а со леналидомид во комбинација со мелфалан и преднизон.

Кај пациенти со новодијагностициран мултипен миелом на возраст од 75 години и постари, кои примале леналидомид, забележана е повисока инциденција на сериозни несакани дејства и несакани дејства кои довеле до прекин на лекувањето.

Пациенти со новодијагностициран мултипен миелом кои биле постари од 75 години послабо го поднесувале лекувањето со комбинирана терапија на леналидомид отколку помладите пациенти. Кај овие пациенти стапката на прекин на терапијата поради сериозни несакани ефекти била повисока (несакани дејства од степен 3 или 4 и сериозни несакани дејства) во споредба со пациентите на возраст < 75 години.

### **Пациенти со мултипен миелом со најмалку една претходна терапија**



Процентот на пациенти со мултипен миелом на возраст од 65 години или постари, не се разликувал значително помеѓу групите кои примале леналидомид/дексаметазон и плацебо/дексаметазон. Не била забележана севкупна разлика во безбедноста или ефикасноста помеѓу овие пациенти и помладите пациенти но, не може да се исклучи поголемата предиспозиција/сензитивност кај постарите лица.

### **Миелодиспластични синдроми**

Не се забележани разлики во безбедноста и ефикасноста меѓу пациенти кои се постари од 65 години и помлади пациенти кои земале леналидомид за лекување на миелодиспластични синдроми.

### **Фоликуларен лимфом**

Постои сличен степен на појава на нескани дејства кај пациенти на возраст од 65 години или постари споредено со помлади пациенти кои земаат леналидомид заедно со ритуксимаб за лекување на фоликуларен лимфом. Не постои разлика во ефикасноста кај двете возрасни групи.

#### **- Пациенти со оштетена ренална функција**

Леналидомидот првенствено се елиминира/екскретира преку бубрезите; пациенти со повисок степен на ренална инсуфициенција послабо го поднесуваат лекувањето (видете дел 4.4). Затоа, треба да се внимава при избор на доза и се советува следење на функцијата на бубрезите.

Не се потребни прилагодувања на дозата кај пациенти со лесна бубрежна инсуфициенција и мултипен миелом, миелодиспластични синдроми, или фоликуларен лимфом.

Следните прилагодувања на дозата се препорачуваат на почетокот на лекувањето и за време на третманот за пациенти со умерено или тешко ренално оштетување или во краен стадиум на ренална болест/инсуфициенција. Не постои искуство од фаза III испитување со пациенти во финален стадиум на ренална болест/слабост/инсуфициенција ( $CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$ , потребна е дијализа).

#### **Мултипен миелом**

<b>Ренална функција (<math>CL_{Cr}</math>)</b>	<b>Прилагодување на дозата (од ден 1 до ден 21 од 28-дневен циклус)</b>
Умерено оштетување на реналната функција ( $30 \leq CL_{Cr} < 50 \text{ mL/min}$ )	10 mg еднаш дневно <sup>1</sup>
Тешко оштетување на реналната функција ( $CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$ , не е потребна дијализа)	7,5 mg еднаш дневно <sup>2</sup> 15 mg секој втор ден
финален стадиум на ренална инсуфициенција ( $CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$ , потребна е дијализа)	5 mg еднаш дневно. Во деновите на дијализа, дозата треба да се применува по дијализата.

<sup>1</sup> Дозата може да се зголеми на 15 mg еднаш на ден по 2 циклуси ако пациентот не одговори на лекувањето и го поднесува лекувањето.

<sup>2</sup> Во земјите каде што е достапна капсула од 7,5 mg.

### Миелодиспластични синдроми

Ренална функција (CLcr)	Прилагодување на дозата	
	Почетна доза	
Умерено оштетување на реналната функција ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$ )	Почетна доза	5 mg еднаш дневно (од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус)
	Ниво на доза-1*	2,5 mg еднаш дневно (од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус)
	Ниво на доза-2*	2,5 mg еднаш дневно (од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус)
Тешка ренална инсуфициенција ( $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ , не е потребна дијализа)	Почетна доза	2,5 mg еднаш дневно (од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус)
	Ниво на доза-1*	2,5 mg секој втор ден (од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус)
	Ниво на доза-2*	2,5 mg двапати неделно (од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус)
Финален стадиум на ренална инсуфициенција ( $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ , потребна е дијализа) Во деновите на дијализа дозата треба да се применува по дијализата.	Почетна доза	2,5 mg еднаш дневно (од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус)
	Ниво на доза-1*	2,5 mg секој втор ден (од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус)
	Ниво на доза-2*	2,5 mg двапати неделно (од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус)

\*Препорачани чекори за намалување на дозата за време на терапијата и при повторно започнување со лекување за справување со симптомите на неутропенија или тромбоцитопенија од степен 3 или 4, или друга токсичност од степен 3 или 4 која се припишува на леналидомид, како што е опишано погоре.

### Фоликуларен лимфом

Ренална функција (CLcr)	Прилагодување на дозата
	(ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус)



Умерена ренална дисфункција ( $30 \leq \text{CLcr} < 60$ mL/min)	10 mg еднаш дневно <sup>1,2</sup>
Тешка ренална инсуфициенција ( $\text{CLcr} < 30$ mL/min, не е потребна дијализа)	Нема достапни податоци <sup>3</sup>
Финален стадиум на ренална инсуфициенција ( $\text{CLcr} < 30$ mL/min, потребна е дијализа)	Нема достапни податоци <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Дозата може да се покачи до 15 mg еднаш дневно после 2 циклуси ако пациентот ја поднесува терапијата.

<sup>2</sup> Кај пациенти кои се на почетна доза од 10 mg, во случај на намалување на дозата за да се справи со неутропенија или тромбоцитопенија од степен 3 или 4, или друга токсичност од степен 3 или 4 кои се припишуваат на леналидомид, не треба да се користат дози помали од 5 mg секој втор ден или 2,5 mg еднаш дневно.

<sup>3</sup> Пациентите со тешко оштетување на бубрезите или краен стадиум на бубрежна болест биле исклучени од испитувањето.

По започнувањето на терапијата со леналидомид, дополнителните прилагодувања на дозата на леналидомид кај пациенти со оштетена ренална функција треба да се засноваат на подносливоста на лекувањето на секој поединечен пациент, како што е опишано во претходниот текст.

- Пациенти со оштетена хепатална функција  
Леналидомидот не е официјално испитан кај пациенти со оштетена хепатална функција и не постојат специфични препораки за дозирање.

#### Начин на употреба

Перорална администрација.

Капсулите на лекот Леналидомид Тева треба да се земаат перорално во приближно исто време на предвидениот ден за земање на лекот. Капсулите не треба да се отвораат, да се кршат или да се цвакаат. Капсулите треба да се проголтаат цели, по можност со вода, со или без храна. При вадење на капсулите од блистерот се препорачува да се притисне само едниот крај на капсулата, со што се намалува ризикот од деформација или кршење на капсулата.

#### **4.3 Контраиндикации**

- Пречувствителност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции наведени во делот 6.1.
- Бременост.
- Жени со репродуктивен потенцијал, освен ако ги исполнуваат сите услови од Програмата за спречување на бременост (видете дел 4.4 и 4.6).

#### **4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба**

Кога леналидомид се дава во комбинација со други лекови, пред употреба на лекот треба да се прочита збирниот извештај за особините на лекот за соодветниот лек.



### Предупредување за бремени жени

Леналидомидот е структурно сличен со талидомид. Талидомид е позната тератогена активна супстанција што предизвикува сериозни животно-загрозувачки вродени аномалии кај децата. Леналидомид кај мајмуни предизвикал аномалии слични на оние опишани со талидомид (видете дел 4.6 и 5.3). Ако леналидомидот се зема за време на бременоста, се очекува тератоген ефект на леналидомид кај луѓето.

Сите пациенти мора да ги исполнат условите од Програмата за спречување на бременост, освен ако постои сигурен доказ дека пациентката нема репродуктивен потенцијал.

### Критериуми за жени кои немаат репродуктивен потенцијал

За пациентката или партнерката на пациентот се смета дека има репродуктивен потенцијал, освен ако е исполнет најмалку еден од следните критериуми:

- Возраст  $\geq 50$  години и со природна аменореа во тек на  $\geq 1$  година (аменореа по терапија против рак или во период на доење не го исклучува репродуктивниот потенцијал)
- Предвремена дисфункција на јајниците, потврдена од специјалист по гинекологија
- Претходна двострана салпингоовариектомија или хистеректомија
- XY генотип, Тарнеров синдром, агенеза на матка.

### Советување

Леналидомидот е контраиндициран за жени со репродуктивен потенцијал, освен ако се исполнети сите следни услови:

- Жената го разбира очекуваниот тератоген ризик за нероденото дете.
- Ја разбира потребата за ефективна контрацепција, без прекин, најмалку 4 недели пред почетокот на лекувањето и во тек на цело времетраење на лекувањето, како и најмалку до 4 недели по завршувањето на лекувањето.
- Дури и ако жената со репродуктивен потенцијал има аменореа, таа мора да се придржува кон сите совети за ефективна контрацепција.
- Жената мора да биде способна да се придржува кон мерките за ефективна контрацепција.
- Информирана е и ги разбира можните последици од бременоста и потребата од итно советување во случај на ризик од бременост.
- Ја разбира потребата од започнување на лекувањето веднаш по издавање на леналидомид по негативен тест за бременост.
- Ја разбира потребата и прифаќа да прави тест за бременост најмалку на секои 4 недели, освен во случај на потврдено подврзување на јајцеводите.
- Потврдува дека ги разбира ризиците и потребните мерки за претпазливост поврзани со примената на леналидомид.

За машки пациенти кои земаат леналидомид, фармакокинетските податоци покажале дека леналидомид се излучува во човечката сперма во исклучително ниски концентрации за време на лекувањето, а кај здрави пациенти не може да



се открие во човечка сперма 3 дена по прекилот на земање на супстанцијата (видете дел 5.2). Како мерка на претпазливост, а имајќи ги предвид посебните популации со продолжено време на елиминација, како што се пациенти со оштетување на реналната функција, сите машки пациенти кои примаат леналидомид мора да ги исполнуваат следниве услови:

- Да го разберат очекуваниот тератоген ризик ако стапат во сексуални односи со бремена жена или со жена со репродуктивен потенцијал.
- Да ја разбираат потребата да се користи кондом/презерватив во случај на сексуална активност со бремена жена или со жена со репродуктивен потенцијал која не применува ефективна контрацепција (дури и ако мажот бил подложен на вазектомија) за време на терапијата и уште најмалку 7 дена по прекин на дозирањето и/или прекинување на лекувањето.
- Да разберат дека ако партнерката забремени за време на неговото лекување со Леналидомид Тева или кратко време откако престанал да зема Леналидомид Тева, треба веднаш да го извести надлежниот лекар, а се препорачува партнерката да ја упати на лекар специјализиран за тератологија или со искуство во тератологија заради процена и советување.

Пропишувачот на лекот мора да гарантира за жените со репродуктивен потенцијал:

- дека пациентката се придржува на условите од Програмата за спречување на бременост, вклучувајќи и потврда за соодветно ниво на разбирање
- дека пациентката ги разбрала претходно наведените услови.

#### Контрацепција

Жените со репродуктивен потенцијал мора да применуваат најмалку еден ефективен метод на контрацепција во тек на најмалку 4 недели пред започнување на лекувањето, за време на лекувањето и најмалку до 4 недели по завршување на терапијата со леналидомид дури и во случај на прекин на дозирањето, освен ако пациентот се обврзува на апсолутна и непрекината апстиненција која ќе се потврдува месечно. Ако за пациентката не е утврдена ефективна контрацепција, пациентката треба да се упати кај соодветно обучен здравствен работник за советување за контрацепција за да може да почне да ја применува.

Следниве контрацептивни методи се сметаат за соодветни:

- имплант
- интраутерин систем за ослободување на левоноргестрел
- депо систем за продолжено ослободување на медроксипрогестерон ацетат
- подврзување на јајцеводи
- сексуален однос само со партнер подложен на вазектомија; вазектомијата мора да се потврди со две негативни анализи на сперма
- таблети со прогестерон кои ја инхибираат овулацијата (т.е. дезогестрел).



Поради зголемениот ризик од венска тромбоемболија кај пациенти со мултипен миелом кои земаат леналидомид во комбинирана терапија, а во помала мера кај пациенти со мултипен миелом и миелодиспластични синдроми на монотерапија со леналидомид, не се препорачуваат комбинирани перорални контрацептивни таблети (видете, исто така, дел 4.5). Ако пациентката моментално употребува комбинирана перорална контрацепција, треба да ја замени со некој од претходно наведените ефективни методи. Ризикот од венска тромбоемболија опстојува и во следните 4 до 6 недели по прекинување на лекувањето со комбинирани перорални контрацептивни средства. Ефективноста на стероидните контрацептивни средства може да се намали при истовремено лекување со дексаметазон (видете дел 4.5). Импланти и интраутерин систем за ослободување на левоноргестрел се поврзани со зголемен ризик од инфекција за време на апликација и со нередовно вагинално крвање. Треба да се размисли за профилактична употреба на антибиотици, особено кај пациенти со неутропенија. Интраутерини системи кои ослободуваат бакар обично не се препорачуваат, заради потенцијалните ризици од инфекција за време на апликација и менструалната загуба на крв, што може да ја загрози пациентката со неутропенија или со тромбоцитопенија.

#### Тестирање за бременост

Согласно локалната практика, жените со репродуктивен потенцијал мора да бидат подложени на тестови за бременост со чувствителност од најмалку 25 mIU/mL, под соодветен лекарски надзор, како што е опишано подолу. Барањето вклучува жени со репродуктивен потенцијал кои применуваат апсолутна и непрекината апстиненција. Во идеален случај, тестирањето за бременост треба да се спроведе на истиот ден кога се пропишува и издава лекот. Издавањето на леналидомид на жени со репродуктивен потенцијал треба да биде во рок од 7 дена од пропишувањето.

#### Пред почеток на лекувањето

Тестот за бременост треба да се спроведе под лекарски надзор за време на советувањето кога се пропишува леналидомид или 3 дена пред посетата на лекарот кој го пропишува лекот, откако пациентката применувала ефикасна контрацепција најмалку 4 недели. Тестот треба да потврди дека пациентката не е бремена при започнување на лекувањето со леналидомид.

#### Следење и завршување на лекувањето

Тестот за бременост треба да се повторува под лекарски надзор најмалку на секои 4 недели, вклучувајќи и најмалку 4 недели по завршување на терапијата, освен во случај на потврдено подврзување на јајцеводите. Овие тестови за бременост треба да се вршат при посета на лекар кога се пропишува лекот или 3 дена пред посета на лекарот кој го пропишува лекот.

#### Дополнителни мерки за претпазливост

Пациентите треба да се советуваат никогаш да не го даваат својот лек на друго лице и сите неискористени капсули да ги вратат на фармацевтот по завршување на лекувањето заради безбедно отстранување.



Пациентите не смеат да даваат крв за време на лекувањето или во текот на најмалку 7 дена по прекинување на лекувањето со леналидомид. При ракување со блистерот или капсулите, здравствените работници, негувателите мораат да носат ракавици за еднократна употреба. Бремени жени и жени кои мислат дека би можеле да се бремени не смеат да ракуваат со блистерот и со капсулите. (видете дел 6.6).

Едукативни материјали, ограничувања при пропишување и издавање на лекот  
Со цел да им се помогне на пациентите да избегнат изложување на фетусот на леналидомид, носителот на одобрението ќе им обезбеди едукативни материјали на здравствените работници за да ги нагласи предупредувањата за очекуваната тератогеност на леналидомид, да обезбеди совети за контрацепција пред почетокот на лекувањето и да даде насоки за потребата од тестирање за бременост. Лекарот кој го пропишува лекот треба да ги запознае пациентите и пациентките со очекуваниот тератоген ризик и строгите мерки за спречување на бременост наведени во Програмата за спречување на бременост и да им даде соодветни едукативни брошури, картички за пациенти и/или некој друг соодветен документ согласно системот на картички за пациенти воведен на национално ниво?. Во соработка со секој национален надлежен орган, воведен е систем за дистрибуција на национално ниво. Овој систем вклучува картички за пациентите и/или соодветен документ за контрола на пропишување и/или издавање на лекот, како и собирање на детални податоци поврзани со индикацијата, за да може внимателно да се следи употребата на лекот на националната територија надвор од одобрените индикации. Во идеален случај, тестирањето за бременост треба да се спроведе на истиот ден кога се пропишува и издава лекот. Издавањето на леналидомид на жени со репродуктивен потенцијал треба да се изврши во рок од 7 дена од пропишувањето и по негативен тест за бременост спроведен под лекарски надзор. На еден рецепт за жена во репродуктивен период може да се пропише терапија за максимално времетраење од 4 недели според одобрените режими на дозирање по индикации (видете дел 4.2), а на рецептите за сите други пациенти може да се пропише терапија за максимално времетраење од 12 недели.

Други посебни предупредувања и мерки за претпазливост при употреба

#### Миокарден инфаркт

Миокарден инфаркт е пријавен кај пациенти кои примале леналидомид, особено кај оние со претходно утврдени ризик-фактори и во првите 12 месеци кога се применува во комбинација со дексаметазон. Пациентите со утврдени ризик-фактори, вклучувајќи и претходна тромбоза, треба внимателно да се следат и да се преземат мерки за да се намалат сите променливи ризик-фактори (на пр. пушење, хипертензија и хиперлипидемија).

#### Настани на венска и артериска тромбоемболија

Кај пациенти со мултипен миелом, комбинацијата на леналидомид со дексаметазон е поврзана со зголемен ризик од венска тромбоемболија (претежно длабока венска тромбоза и пулмонална емболија). Ризикот од



венска тромбоемболија бил забележан во помала мерка при комбинација на леналидомид со мелфалан и преднизон.

Кај пациенти со мултипен миелом и миелодиспластични синдроми, монотерапијата на леналидомид била поврзана со помал ризик од венска тромбоемболија (претежно длабока венска тромбоза и пулмонална емболија), отколку кај пациенти со мултипен миелом лекувани со леналидомид во комбинирана терапија (видете дел 4.5 и 4.8).

Кај пациенти со мултипен миелом, комбинацијата на леналидомид со дексаметазон е поврзана со зголемен ризик од артериска тромбоемболија (претежно миокарден инфаркт и цереброваскуларен настан), а забележана е во помала мерка и при комбинацијата на леналидомид со мелфалан и преднизон. Ризикот од артериска тромбоемболија е помал кај пациенти со мултипен миелом лекувани со леналидомид во монотерапија отколку кај пациенти со мултипен миелом лекувани со леналидомид во комбинирана терапија.

Како последица, пациентите со познати ризик-фактори за тромбоемболија - вклучувајќи и претходна тромбоза – треба внимателно да се следат. Треба да се преземат мерки за намалување на сите променливи фактори на ризик (на пример, пушење, хипертензија и хиперлипидемија). Истовремената употреба на еритропоетски лекови или претходна анамнеза на тромбоемболија, исто така, може да го зголеми ризикот од тромбоза кај овие пациенти. Еритропоетските лекови или други лекови кои можат да го зголемат ризикот од тромбоза, како што е хормон-заменителната терапија, треба да се користат внимателно кај пациенти со мултипен миелом кои примаат леналидомид со дексаметазон. Ако концентрацијата на хемоглобин е над 12 g/dL, лекувањето со еритропоетски лекови треба да се прекине.

Пациентите и лекарите се советуваат да обрнат внимание на знаците и симптомите на тромбоемболија. Пациентите треба да се советуваат да побараат лекарска помош ако развијат симптоми како што се недостаток на воздух, болка во градите, отекување на рацете или нозете. Треба да се препорачаат профилактични анти тромботски лекови, особено кај пациенти со дополнителни ризик-фактори за тромбоза. Одлуката за примена на анти тромботски профилактични мерки треба да се донесе по внимателна процена на постоечките ризик-фактори за секој пациент поединечно. Ако пациентот доживее какви било тромбоемболиски настани, лекувањето треба да се прекине и да се започне со стандардна антикоагулантна терапија. Откако пациентот ќе се стабилизира со антикоагулантна терапија и сите компликации на тромбоемболискиот настан се решени, лекувањето со леналидомид може повторно да започне со почетна доза зависно од процената на односот помеѓу придобивката и ризикот. Пациентот треба да продолжи со антикоагулантната терапија за време на терапијата со леналидомид.

### Пулмонална хипертензија

Пријавени се случаи на пулмонална хипертензија, некои фатални, кај пациенти третирани со леналидомид. Пациентите треба да се евалуираат за знаци и симптоми на основната кардиопулмонална болест пред да се започне и за време на терапијата со леналидомид.



### Неутропенија и тромбоцитопенија

Главни токсични ефекти кои ја ограничуваат дозата на леналидомид вклучуваат неутропенија и тромбоцитопенија. На почетокот на лекувањето, секоја недела во текот на првите 8 недели од лекувањето со леналидомид, а потоа секој месец, треба да се направи комплетна крвна слика, вклучувајќи ги и белите крвни зрнца/леукоцитите со диференцијален број на клетки, број на тромбоцити, хемоглобин и хематокрит заради можна појава на цитопенија. Кај фоликуларен лимфом, контрола треба да се прави еднаш неделно во тек на првите 3 недели од првиот циклус (28 дена), на секои 2 недели од вториот до четвртиот циклус, а потоа на почетокот на секој понатамошен циклус. Може да биде потребно да се прекине примената и/или да се намали дозата на леналидомид (видете дел 4.2).

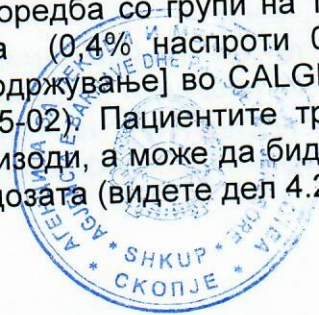
Во случај на неутропенија, треба да се размисли за примена на факторите на раст во грижата за пациентот. Пациентите треба да се советуваат веднаш да пријават фебрилни епизоди.

Пациентите и лекарите се советуваат да обрнат внимание на знаците и симптомите на крвавење, вклучувајќи петехии и епистакса, особено кај пациенти кои истовремено примаат лекови кои можат да ја зголемат склоноста кон крвавење (видете дел 4.8 „Хеморагични нарушувања“). Треба да се внимава при истовремена примена на леналидомид со други миелосупресивни лекови.

- Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти на кои им била извршена трансплантација на автологни матични клетки (ASCT) лекувани со терапија за одржување со леналидомид.

Несаканите дејства од CALGB 100104 вклучувале настани пријавени после високи дози на мелфалан (англ. *high-dose melphalan*, HDM) и ASCT (HDM/ASCT), како и настани од периодот на одржување. Втората анализа утврдила настани кои се случиле по почеток на терапијата за одржување. Во IFM 2005-02, несаканите дејства биле само од периодот на одржување на лекувањето.

Севкупно, неутропенија од четврти степен била забележана со поголема зачестеност во групи на терапија за одржување со леналидомид во споредба со групите на терапија за одржување со плацебо, во 2-те испитувања кои го испитувале одржувањето со леналидомид кај пациенти со NDMM, кои биле подложени на ASCT (32,1% наспроти 26,7% [16,1% наспроти 1,8% по започнувањето на терапијата за одржување] во испитувањето CALGB 100104 и 16,4% наспроти 0,7% во испитувањето IFM 2005-02). Неутропенија како штетен настан кој се јавил за време на лекувањето довела до прекин на терапијата со леналидомид кај 2,2% од пациентите во испитувањето CALGB 100104 и 2,4% од пациентите во испитувањето IFM 2005-02. Била забележана фебрилна неутропенија од четврти степен со слична зачестеност во групи на терапија за одржување со леналидомид во споредба со групи на терапија за одржување со плацебо во двете испитувања (0,4% наспроти 0,5% [0,4% наспроти 0,5% по почетокот на терапијата за одржување] во CALGB 100104 и 0,3% наспроти 0% во испитувањето IFM 2005-02). Пациентите треба да се советуваат брзо да ги пријават фебрилните епизоди, а може да биде потребно да се прекине лекувањето и/или да се намали дозата (видете дел 4.2).



Тромбоцитопенија од степен 3 или 4 била забележана со поголема зачестеност кај терапевтските групи за одржување со леналидомид во споредба со групите на терапија за одржување со плацебо во испитувања кои го испитувале одржувањето со ленолидомид кај пациенти со NDMM кои биле подложени на ASCT (37,5% наспроти 30,3% [17,9% наспроти 4,1% по започнувањето на терапијата на одржување] во испитувањето CALGB 100104 и 13,0% наспроти 2,9% во испитувањето IFM 2005-02). Пациентите и лекарите се советуваат да обрнат внимание на појавата на знаци и симптоми на крвање, вклучувајќи петехии и епистакса, особено кај пациенти кои истовремено примаат лекови кои можат да ја зголемат веројатноста за крвање (видете дел 4.8, „Хеморагични нарушувања“).

- Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти кои не се погодни за трансплантација лекувани со леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон

Во SWOG S0777 испитувањето, забележана е неутропенија од степен 4 со пониска зачестеност кај групата со леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон (RVd) споредено со Rd споредбената група (леналидомид и дексаметазон) (2,7% наспроти 5,9%). Фебрилна неутропенија од степен 4 била забележана со слична зачестеност меѓу RVd и Rd групата (0,0% наспроти 0,4%). Пациентите треба да се советуваат веднаш да пријават фебрилни епизоди; може да биде потребен прекин на лекувањето и/или намалување на дозата (видете дел 4.2).

Забележана е тромбоцитопенија од степен 3 или 4 со поголема зачестеност во RVd групата споредено со Rd споредбената група (17,2% наспроти 9,4%).

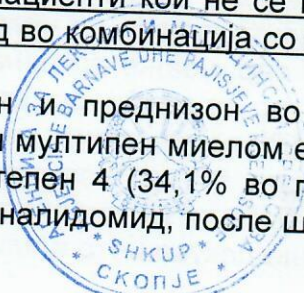
- Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти кои не се погодни за трансплантација лекувани со леналидомид во комбинација со ниска доза на дексаметазон

Неутропенија од степен 4 била забележана во помала мерка во групата која примала леналидомид во комбинација со ниска доза на дексаметазон (Rd) отколку во споредбената/контролната група (8,5% за Rd [континуирано лекување] и Rd18 [лекување во текот на 18 циклуси од четири недели], во споредба со 15% во групата која примала мемфалан/преднизон/талидомид, видете дел 4.8). Епизодите на фебрилна неутропенија од степен 4 се совпаѓале со споредбената/контролната група (0,6% во групата која го примала Rd и Rd18 леналидомид/дексаметазон, во споредба со 0,7% во групата која примала мелфалан/преднизон/талидомид, видете дел 4.8).

Тромбоцитопенија од степен 3 или 4 била забележана во помала мерка во групите кои примале Rd и Rd18 отколку во споредбената/контролната група (8,1% наспроти 11,1%, соодветно).

- Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти кои не се погодни за трансплантација лекувани со ленолидомид во комбинација со мелфалан и преднизон

Комбинацијата на леналидомид со мелфалан и преднизон во клинички испитувања кај пациенти со новодијагностициран мултипен миелом е поврзана со повисока инциденција на неутропенија од степен 4 (34,1% во групата на пациенти лекувани со мелфалан, преднизон и леналидомид, после што следел



леналидомид [MPR + R] и пациенти лекувани со мелфалан, преднизон и леналидомид после што следело плацебо [MPR + p] во споредба со 7,8% од пациентите лекувани со MPr + p; видете го делот 4.8). Епизоди на фебрилна неутропенија од степен 4 ретко биле забележани (1,7% од пациентите лекувани со комбинација на MPR + R/MPR+p споредено со 0,0% од пациентите лекувани со MPr + p; видете го делот 4.8).

Комбинацијата на леналидомид со мелфалан и преднизон кај пациенти со мултипен миелом е поврзана со повисока инциденција на тромбоцитопенија од степен 3 и 4 (40,4% кај пациенти лекувани со MPR + R/MPR+p споредено со 13,7% кај пациенти лекувани со MPr + p; видете дел 4.8).

- Мултипен миелом: пациенти со најмалку една претходна терапија  
Комбинација на леналидомид со дексаметазон кај пациенти со мултипен миелом и најмалку една претходна терапија е поврзана со повисока инциденција на неутропенија од степен 4 (5,1% од пациентите лекувани со леналидомид/дексаметазон во споредба со 0,6% од пациентите кои примале плацебо/дексаметазон; видете дел 4.8). Епизоди на фебрилна неутропенија од степен 4 биле ретко забележани (0,6% од пациентите лекувани со леналидомид/дексаметазон во споредба со 0,0% пациенти кои примале плацебо/дексаметазон; видете дел 4.8).

Комбинацијата на леналидомид со дексаметазон кај пациенти со мултипен миелом е поврзана со повисока инциденција на тромбоцитопенија од степен 3 и 4 (9,9% и 1,4%, соодветно, кај пациенти лекувани со леналидомид/дексаметазон споредено со 2,3% и 0,0% кај пациенти лекувани со плацебо/дексаметазон; видете дел 4.8).

- Миелодиспластични синдроми  
Лекувањето со леналидомид кај пациенти со миелодиспластичен синдром е поврзано со поголема инциденција на неутропенија и тромбоцитопенија од степен 3 и 4 споредено со пациенти кои примале плацебо (видете дел 4.8).

- Фоликуларен лимфом  
Комбинацијата на леналидомид со ритуксимаб кај пациенти со фоликуларен лимфом се поврзува со повисока инциденција на неутропенија од степен 3 или 4 споредено со пациентите во групата со плацебо/ритуксимаб. Фебрилна неутропенија и тромбоцитопенија од степен 3 или 4 биле почесто забележани во групата со леналидомид/ритуксимаб (видете дел 4.8).

Нарушувања на функцијата на тироидната жлезда  
Пријавени се случаи на хипотироидоза и случаи на хипертироидоза. Пред почеток на лекувањето се препорачува оптимална контрола на придружните болести кои влијаат на функцијата на тироидната жлезда. Се препорачува на почетокот да се провери функцијата на тироидната жлезда и да се следи во текот на лекувањето.

#### Периферна невропатија

Леналидомидот е структурно сличен на талидомид, за кој се знае дека предизвикува тешка периферна невропатија.



Во случај на употреба на леналидомид во комбинација со дексаметазон или мелфалан и преднизон како монотерапија, или при долготрајна употреба на леналидомид за лекување на новодијагностициран мултипен миелом, не е забележан пораст во бројот на периферни невропатии.

Комбинацијата на леналидомид со интравенски бортезомиб и дексаметазон кај пациенти со мултипен миелом е поврзана со повисока инциденца на периферна невропатија. Инциденцата била пониска при субкутана примена на бортезомиб. За дополнителни информации, прочитајте во дел 4.8 и во збирниот извештај за особините на лекот бортезомиб.

#### Реакција на разгорување на тумор и синдром на лиза на тумор

Бидејќи леналидомидот покажува антинеопластична активност, може да дојде до компликации на синдром на лиза на тумор (англ. *Tumor lysis syndrome, TLS*). Случаи на Синдромот на лиза на тумор и реакциите на разгорување на тумор (англ. *Tumor flare reaction, TFR*), вклучително и фатални случаи биле пријавени (види дел 4.8.) Ризик од синдромот на лиза на тумор и реакцијата на разгорување на туморот постои кај оние пациенти кои имале големо оптоварување со туморска маса пред лекувањето. Кога кај овие пациенти се воведува лекување со леналидомид, треба да се постапува внимателно. Овие пациенти треба внимателно да се следат, особено за време на првиот циклус на лекување или при зголемување на дозата и да се преземат соодветни мерки за претпазливост.

#### - Фоликуларен лимфом

Се препорачува внимателно следење и евалуација за реакција на разгорување на туморот. Реакцијата на разгорување на туморот може да ја имитира прогресијата на болеста. Пациентите кај кои се јавила реакција на разгорување на туморот од степен 1 и 2 биле на терапија со кортикостероиди, НСАИЛ и/или опоидни аналгетици за симптоматски третман на реакција на разгорување на туморот. Одлуката за преземање на терапевтски мерки за реакцијата на разгорување на туморот треба да биде направена после внимателна клиничка процена на секој индивидуален пациент (видете дел 4.2 и 4.8).

Се препорачува внимателно следење и евалуација при синдром на лиза на тумор. Пациентите треба да бидат добро хидрирани и да им се воведат профилактичка терапија против синдром на лиза на тумор. Дополнително, потребно е да се прави неделна целосна хемиска анализа на крвта за време на првиот циклус, или подолго, врз основа на клиничките потреби (видете дел 4.2 и 4.8)

#### Алергиски реакции и ешки кожни реакции

Кај пациенти лекувани со леналидомид биле пријавени алергиски реакции кои вклучуваат ангиодем и анафилактичка реакција. Тешки кожни реакции, вклучувајќи Стивенс-Џонсон-ов синдром (SJS), токсична епидермална



некролиза (TEN) и реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) (видете дел 4.8). Лекарите треба да ги предупредат пациентите за знаците и симптомите на овие реакции и да ги упатат веднаш да побараат медицинска помош ако се појават овие симптоми. Терапијата со леналидомид мора да се прекине поради ангиоедем, ексфолијативен или булозен исип или во случај на сомнение за Стивенс-Џонсон-ов синдром, токсична епидермална некролиза или реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми и поради овие реакции не треба да се продолжи со лекувањето по прекинот. За прекин или паузирање на лекувањето со леналидомид треба да се размисли во случај на други кожни реакции, зависно од нивната тежина. Пациентите со претходни алергиски реакции за време на лекувањето со талидомид треба внимателно да се следат, бидејќи во литературата е забележана можна вкрстена реакција помеѓу леналидомид и талидомид. Пациенти со анамнеза на тежок исип кој е поврзан со лекување со талидомид не смеат да примаат леналидомид.

#### Нови примарни малигни заболувања

Зголемена инциденција на нови примарни малигни заболувања било забележано во клинички испитувања на претходно лекувани пациенти со миелом кои примале леналидомид/дексаметазон (3,98 на 100 пациенти-годишно) во споредба со контролни групи (1,38 на 100 пациенти-годишно). Неинвазивни нови примарни малигни болести вклучуваат рак на базални или плочести клетки на кожата. Повеќето инвазивни нови примарни малигни заболувања биле цврсти малигни тумори.

Во клинички студии на пациенти со новодиагностициран мултипен миелом кои не се погодни за трансплантација, забележаната стапка на инциденција на други примарни хематолошки малигни болести (случаи на акутна миелоидна леукемија (AML), миелодиспластичен синдром (MDS)) била 4,9 пати повисока кај пациентите кои примале леналидомид во комбинација со мелфалан и преднизон сè до прогресија на болеста (1,75 на 100 пациенти-годишно) споредено со оние кои примале мелфалан во комбинација со преднизон (0,36 на 100 пациенти-годишно).

Пораст на стапката на инциденција од 2,12 пати за цврсти тумори како нови примарни малигни заболувања, бил забележан кај пациенти кои примале леналидомид (9 циклуси) во комбинација со мелфалан и преднизон (1,57 на 100 пациенти-годишно) во споредба со оние кои примале мелфалан во комбинација со преднизон (0,74 на 100 пациенти-годишно).

Кај пациенти кои примале леналидомид во комбинација со дексаметазон сè до прогресија на болеста или во текот на 18 месеци, стапката на инциденција на нови примарни хематолошки малигни заболувања (0,16 на 100 пациенти-годишно) не била зголемена во споредба со талидомид во комбинација со мелфалан и со преднизон (0,79 на 100 пациенти-годишно).

Бил забележан пораст на стапката на инциденција на цврсти тумори како и нови примарни малигни заболувања од 1,3 пати кај пациенти кои примале леналидомид во комбинација со дексаметазон сè до прогресија на болеста или во текот на 18 месеци (1,58 на 100 лица-годишно) споредено со талидомид во комбинација со мелфалан и преднизон (1,19 на 100 пациенти-годишно).



Кај пациенти со новодијагностициран мултипен миелом кои земаат леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон, инциденцијата на хематолошки нови примарни тумори била 0,00 - 0,16 на 100 лица-годишно, а инциденцијата за цврсти нови примарни тумори била 0,21 - 1,04 на 100 лица-годишно.

Зголемениот ризик од нови примарни малигни заболувања поврзани со леналидомид, исто така, е во контекст на новодијагностициран мултипен миелом по трансплантација на матични клетки. Иако овој ризик не е целосно дефиниран, треба е да се земе предвид кога се разгледува примена на леналидомид во такви околности.

Стапка на инциденција на хематолошки малигни болести, првенствено AML, MDS и малигни заболувања на Б-клетки (вклучувајќи го и Хоџкиновиот лимфом), изнесувала 1,31 на 100 пациенти-годишно за групата на леналидомид и 0,58 на 100 лица - годишно за групата на плацебо (1,02 на 100 пациенти-годишно за пациенти изложени на леналидомид по трансплантација на автологни матични клетки и 0,60 на 100 пациенти-годишно кај пациенти кои не биле изложени на леналидомид по трансплантација на автологни матични клетки). Стапката на инциденција на цврсти тумори како и нови примарни малигни заболувања изнесувала 1,36 на 100 пациенти-годишно за групи на леналидомид и 1,05 на 100 лица-годишно за групи на плацебо (1,26 на 100 пациенти-годишно за пациенти изложени на леналидомид по трансплантација на автологни матични клетки и 0,60 на 100 пациенти-годишно за пациенти кои не биле изложени на леналидомид по трансплантација на автологни матични клетки).

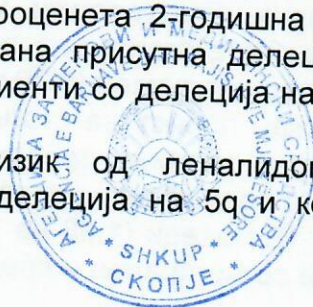
Ризикот од појава на нови примарни хематолошки малигни болести мора да се земе предвид пред почетокот на лекувањето со леналидомид, било во комбинација со мелфалан или веднаш по висока доза на мелфалан и трансплантација на автологни матични клетки. Лекарите треба внимателно да ги проценат пациентите пред и за време на лекувањето со користење на стандардни тестови за да се забележат појавите на новите примарни малигни заболувања и да започнат лекување по потреба.

Прогресија на болеста до акутна миелоидна леукемија кај миелодиспластичен синдром со низок и среден -1 ризик

- Кариотип

Почетните променливи кои вклучуваат комплексна цитогенетика се поврзани со прогресија на болеста до акутна миелоидна леукемија (AML) кај пациенти кои се зависни од трансфузија и имаат присутна делеција на 5q. Во комбинирана анализа на две клинички испитувања на леналидомид кај пациенти со миелодиспластични синдроми со низок и среден-1 ризик, испитаниците со сложена цитогенетика имале најголем проценет 2-годишен кумулативен ризик од прогресија на болеста до AML (38,6%). Проценета 2-годишна стапка на прогресијата до AML кај пациенти со изолирана присутна делеција на 5q изнесувала 13,8% во споредба со 17,3% кај пациенти со делеција на 5q и една дополнителна цитогенетска аномалија.

Како последица, односот на придобивка/ризик од леналидомид, кога миелодиспластичниот синдром е поврзан со делеција на 5q и комплексна цитогенетика, не е познат.



#### - Статус TP53

Мутацијата TP53 е присутна кај од 20% до 25% од пациентите со миелодиспластични синдроми со низок ризик и делеција на 5q и е поврзана со зголемен ризик од прогресија на болеста до акутна миелоидна леукемија. Во пост-хок? анализа на клиничко испитување на леналидомид кај пациенти со миелодиспластични синдроми од низок и среден-1 ризик (MDS-004), проценетата 2-годишна стапка на прогресија до AML изнесувала 27,5% кај пациенти со позитивен IHC-p53 (1% гранични вредности со силна нуклеарна обоеност со примена на имунолошко-хистохемиска процена на протеинот p53 како замена за статус на мутации TP53) и 3,6% кај пациенти со негативен IHC-p53 ( $p = 0,0038$ ) (видете дел 4.8).

#### Нови примарни малигноми при фоликуларен лимфом

Кај испитувањето на релапсен/рефракторен индолентен не-Хоџкинов лимфом (iNHL) во кое биле вклучени пациенти со фоликуларен лимфом не бил забележан зголемен ризик од нови примарни малигноми во групата со леналидомид/ритуксимаб, споредено со групата со плацебо/ритуксимаб. Нови хематолошки примарни малигноми на акутна миелоидна леукемија се јавиле кај 0,29 од 100 лица-годишно во групата со леналидомид/ритуксимаб споредено со 0,29 од 100 лица-годишно во групата со плацебо/ритуксимаб. Инциденцијата на нови хематолошки и цврсти примарни малигноми (со исклучок на немеланомен рак на кожа) била 0,87 на 100 лица-годишно кај пациенти кои земале леналидомид/ритуксимаб, наспроти 1,17 на 100 лица-годишно кај пациенти кои земале плацебо/ритуксимаб со средно време на следење од 30,59 месеци (опсег од 0,6 до 50,9 месеци). Немеланомните кожни карциноми се утврдени ризици и опфаќаат карцином на плочести клетки или базоцелуларен? карцином. Лекарите треба да ги следат пациентите за развој на нови примарни малигноми. Потенцијалната придобивка од леналидомид и ризикот од нови примарни малигноми треба да се земат предвид кога се размислува за терапија со леналидомид.

#### Нарушувања на хепаталната функција

Кај пациенти лекувани со леналидомид во комбинирана терапија било пријавено тешка хепатална инсуфициенцијавклучително и смртни случаи: пријавени биле акутна хепатална инсуфициенција, токсичен хепатитис, цитолитичен хепатитис, холестатски хепатитис и мешан цитолитичен/холестатски хепатитис. Механизмот на тешка хепатотоксичност останува непознат, иако во некои случаи претходно постоечко вирусно заболување на црниот дроб, покачени почетни нивоа на хепаталните ензими и веројатно лекување со антибиотици може да бидат ризик-фактори. Често биле пријавени абнормални резултати од тестовите за функцијата на црниот дроб, а тие обично биле асимптоматски и реверзибилни по прекин на лекувањето. По враќањето на параметрите на почетните вредности, може да се размисли за лекување со пониски дози. Леналидомидот се излачува преку бубрезите. Важно е да се прилагоди дозата на пациенти со оштетена ренална функција за да се избегнат плазматски концентрации што може да го зголемат ризикот од потешки хематолошки несакани дејства или хепатотоксичност. Се препорачува следење на



функцијата на црниот дроб, особено во случај на истовремени вирусни инфекции на црниот дроб или кога леналидомидот се комбинира со лекови за кои е утврдено дека се поврзани со хепатална дисфункција/токсичност.

#### Инфекција со или без неутропенија

Пациентите со мултипен миелом се подложни кон инфекции, вклучувајќи и пневмонија. Поголема стапка на инфекции била забележана со леналидомид во комбинација со дексаметазон отколку со МРТ (мелфалан, преднизон и талидомид) кај пациенти со новодијагностициран мултипен миелом кои не се соодветни кандидати за трансплантација и одржување со леналидомид споредено со плацебо кај пациенти со новодијагностициран мултипен миелом кои биле подложени на трансплантација на автологни матични клетки. Инфекциите од степен  $\geq 3$  се случиле во присуство на неутропенија кај помалку од една третина од пациентите. Пациентите со познати ризик-фактори за инфекции треба внимателно да се следат. Сите пациенти треба да се советуваат при првиот знак на инфекција (пр. кашлица, треска, итн.) што е можно поскоро да побараат медицинска помош, така што со навремената грижа ќе се намали сериозноста.

#### Вирусна реактивација

Кај пациенти кои примале леналидомид се пријавени случаи на реактивација на вирус, вклучувајќи сериозни случаи на реактивација на вирусот херпес зостер или хепатитис Б.

Некои од овие случаи на реактивација на вирус имале смртен исход.

Некои случаи на реактивација на херпес зостер довеле до дисеминиран херпес зостер, менингитис индуциран од херпес зостер или офталмолошки херпес зостер, кои барале привремено или трајно прекинување на лекувањето со леналидомид и соодветно лекување против вирусот.

Реактивацијата на хепатитис Б ретко била забележана кај пациенти кои примале леналидомид, а претходно биле заразени со вирусот на хепатитис Б. Во некои од овие случаи, болеста напредувала до акутна хепатална инсуфициенција, што довело до прекин на употребата на леналидомид и соодветно лекување против вирусот. Треба да се утврди статусот на вирусот на хепатитис Б пред започнување на лекувањето со леналидомид. За пациентите за кои со тест е утврдено дека се позитивни на инфекција со HBV, препорачливо е да се консултирате со специјалист за лекување на хепатитис Б. Неопходна е претпазливост кога леналидомид се користи кај пациенти претходно инфицирани со HBV, вклучувајќи ги и пациентите кои се анти-HBc позитивни, но HBsAg негативни. Овие пациенти треба внимателно да се следат за време на целата терапија поради знаци и симптоми на активна инфекција со HBV.

#### Пациенти со новодијагностициран мултипен миелом

Повисока стапка на неподнесување (несакани дејства од степен 3 или 4, сериозни несакани дејства, прекин на лекувањето) била забележана кај пациенти постари од 75 години, ISS степен III, ECOG PS  $\geq 2$  или CLcr  $<60$  mL/min кога леналидомид бил даван во комбинација. Кај пациентите мора внимателно да биде проценета способноста за поднесување на леналидомид



во комбинација, земајќи ги предвид возраста и вредностите на ISS степен III, ECOG PS  $\geq$  2 или CLcr  $<$ 60 mL/min (видете дел 4.2 и 4.8).

#### Катаракта

Поголема инциденција на катаракта е забележана кај пациенти кои примале леналидомид во комбинација со дексаметазон, особено во подолг временски период. Се препорачува редовно следење на видот.

#### Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија

При употреба на леналидомид пријавени се случаи на прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (PML), вклучувајќи и фатални случаи. Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија била пријавена од неколку месеци до неколку години по започнувањето на лекувањето со леналидомид. Случаите обично се пријавени кај пациенти кои истовремено земале дексаметазон или претходно биле на друга имunosупресивна хемотерапија. Лекарите треба да ги следат пациентите во редовни интервали и треба да ја земат предвид прогресивната мултифокална леукоенцефалопатија во диференцијалната дијагноза кај пациенти со нови или влошувачки невролошки симптоми, когнитивни или бихевиорални знаци и симптоми. Пациентите, исто така, треба да се советуваат да го информираат својот партнер или негувател за нивното лекување, бидејќи тие може да забележат симптоми за кои пациентот не е свесен.

Дијагностичката процена за утврдување на прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија треба да се темели на невролошки преглед, нуклеарна магнетна резонанција на мозокот и анализа на цереброспиналната течност за ДНК од JC вирусот (JCV) со метод на полимеразна верижна реакција (PCR) или мозочна биопсија со тестирање за JCV. Негативниот PCR за JCV не ја исклучува прогресивната мултифокална леукоенцефалопатија. Може да биде потребно дополнително следење и процена доколку не може да се утврди друга дијагноза.

Доколку постои сомнение за прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија, понатамошното дозирање мора да се прекине сè додека не се исклучи можноста за прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија. Ако се потврди прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија, лекувањето со леналидомид мора трајно да се прекине.

Предупредување за ексципиентите:

#### Натриум:

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23mg) натриум по капсула, односно незначително количество натриум.

#### **4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција**

Еритропоетски лекови или други лекови кои можат да го зголемат ризикот од тромбоза, како хормон-заменилна терапија, треба да се употребуваат со претпазливост кај пациенти со мултипен миелом кои примаат леналидомид со дексаметазон (видете дел 4.4 и 4.8).

#### Перорални контрацептиви



Не е спроведена клиничка студија за интеракции со перорални контрацептиви. Леналидомидот не е индуктор на микрозомалните ензими. Во едно *in vitro* испитување со човечки хепатоцити, леналидомид, тестиран во различни концентрации, не ги индуцирал CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5. Затоа, не се очекува индукција која доведува до намалување на ефективностa на лековите, вклучително и на хормонските контрацептивни средства, ако леналидомид се употребува како монотерапија. Сепак, познато е дека дексаметазонот е слаб до умерен индуктор на CYP3A4 и најверојатно ќе влијае и врз други ензими, како и врз некои транспортери. Не може да се исклучи дека ефективностa на пероралните контрацептивни средства може да се намали за време на лекувањето. Треба да се преземат ефективни мерки за да се избегне бременост (видете дел 4.4 и 4.6).

#### Варфарин

Истовремената примена на повторени дози од 10 mg леналидомид не влијаела врз фармакокинетиката на единечни дози на R- и S-варфарин. Истовремената примена на единечна доза од 25 mg варфарин немала влијание врз фармакокинетиката на леналидомид. Меѓутоа, не е познато дали постои интеракција за време на клиничка употреба (истовремено лекување со дексаметазон). Дексаметазонот е слаб до умерен индуктор на ензимите и неговиот ефект врз варфарин не е познат. Се препорачува внимателно следење на концентрацијата на варфарин за време на лекувањето.

#### Дигоксин

Истовремената употреба со леналидомид во доза од 10 mg еднаш дневно ја зголемува плазматската концентрација на дигоксин (0,5 mg, единечна доза) за 14% со интервал на сигурност од 90% (0,52% - 28,2%). Не е познато дали ефектот ќе биде различен при клиничката употреба (повисоки дози на леналидомид и истовремено лекување со дексаметазон). Затоа, се препорачува следење на концентрацијата на дигоксин за време на лекувањето со леналидомид.

#### Статини

Постои зголемен ризик од рабдомиолиза кога статините се употребуваат со леналидомид, кој може да биде едноставно адитивен. Пациентите мора интензивно да се под клинички надзор и да им се спроведуваат лабораториски анализи, особено во текот на првите недели од лекувањето.

#### Дексаметазон

Истовремената администрација на единечни дози или повторени дози на дексаметазон (40 mg еднаш на ден) немала клинички значаен ефект врз фармакокинетиката на повторени дози на леналидомид (25 mg еднаш на ден).

Интеракција со инхибитори на P-гликопротеин (P-gp)  
*In vitro*, леналидомид е супстрат за P-gp, но не е инхибитор на P-gp. Истовремена повеќекратна администрација на силниот инхибитор на P-gp, хинидин (600 mg, двапати дневно), или умерениот инхибитор/супстрат на P-gp, темсилолимус (25 mg), нема клинички значаен ефект врз фармакокинетиката



на леналидомид (25 mg). Истовремена администрација на леналидомид (25 mg) не ја менува фармакокинетиката на темсилолимус.

#### **4.6 Плодност, бременост и доење**

Поради тератогениот потенцијал, леналидомид мора да се пропишува во рамките на Програмата за спречување на бременост (видете дел 4.4), освен ако постои сигурен доказ дека пациентката нема репродуктивен потенцијал.

##### Жени со репродуктивен потенцијал/Контрацепција кај жени и мажи

Жените со репродуктивен потенцијал мора да користат ефективен метод за контрацепција. Ако жена лекувана со леналидомид забремени, лекувањето треба да се прекине, а пациентката да се упати на преглед и советување кај лекар специјализиран или искусен во тератологија. Ако партнерката на маж кој зема леналидомид забремени, се препорачува да се упати на преглед и советување кај лекар специјализиран и искусен во тератологија.

За време на лекувањето, леналидомид е присутен во човечката сперма во многу ниски концентрации, а кај здрави испитаници не може да се открие во човечка сперма 3 дена по прекинување на земањето на супстанцијата (видете дел 5.2). Како мерка за претпазливост, а земајќи ги предвид посебните популации со продолжено време на елиминација, како што се пациенти со ренално оштетување, сите машки пациенти кои примаат леналидомид треба да користат презервативи за време на лекувањето, за време на прекинот на лекувањето и една недела по завршување на лекувањето ако нивната партнерка е бремена или има репродуктивен потенцијал, а не применува контрацепција.

##### Бременост

Леналидомид е структурно сличен на талидомид. Талидомид е позната човечка тератогена активна супстанција која предизвикува тешки живото-загрозувачки вродени аномалии.

Леналидомид кај мајмуни предизвикал малформации слични на оние опишани со талидомид (видете дел 5.3). Затоа, тератогениот ефект на леналидомид е очекуван и леналидомид е контраиндициран за време на бременоста (видете дел 4.3).

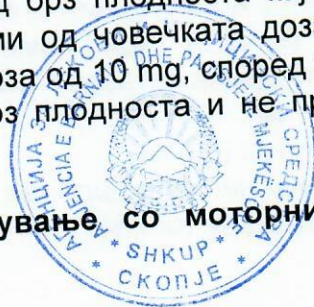
##### Доење

Не е познато дали леналидомид се излучува во мајчиното млеко. Затоа, доењето треба да се прекине за време на лекување со леналидомид.

##### Плодност

Испитувањата на влијанието на леналидомид брз плодност кај стаорци во дози од 500 mg/kg (околу 200 пати поголеми од човечката доза од 25 mg односно до 500 пати поголеми од човечката доза од 10 mg, според површината на телото) не покажале негативни ефекти врз плодност и не предизвикале токсичност кај родителот.

**4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини**



Леналидомид има мало или умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Замор, вртоглавица, поспаност и замаглен вид се пријавени при употреба на леналидомид. Затоа, препорачливо е да се внимава при возење на возила или при ракување со машини.

#### 4.8 Несакани дејства

##### **Збирен преглед на безбедносниот профил**

Новодијагностициран мултиплен миелом: пациенти на кои им била извршена трансплантација на автологни матични клетки лекувани со терапија за одржување со леналидомид

Бил применет конзервативен пристап за одредување на несакани дејства од CALGB 100104. Во табелата 1 се опишани несакани дејства кои опфаќале настани по HDM/ACST, како и настани од периодот на одржување.

Друга анализа која ги идентификувала настаните кои се случиле по почетокот на терапијата за одржување укажува дека зачестеноста опишана во табела 1 може да биде повисока од забележаната во периодот на терапија за одржување. Во IFM 2005-02, несаканите дејства биле само од периодите на одржување на лекувањето.

Сериозни несакани дејства кои се забележани почесто ( $\geq 5\%$ ) при терапија за одржување со леналидомид отколку со плацебо се следните:

- пневмонија (10,6%; комбиниран термин) од IFM 2005-02
- инфекција на белите дробови (9,4% [9,4% по почеток на терапијата за одржување]) од CALGB 100104.

Во испитувањето IFM 2005-02, несаканите дејства забележани почесто со терапија за одржување со леналидомид отколку со плацебо биле: неутропенија (60,8%), бронхитис (47,4%), дијареја (38,9%), назофарингитис (34,8%), мускулен спазам (33,4%), леукопенија (31,7%), астенија (29,7%), кашлица (27,3%), тромбцитопенија (23,5%), гастроентеритис (22,5%) и пирексија (20,5%).

Во испитувањето CALGB 100104, несаканите дејства забележани почесто кај групата третирана со леналидомид отколку кај плацебо групата биле: неутропенија (79,0% [71,9% по почетокот на терапијата за одржување]), тромбцитопенија (72,3% [61,6%]), дијареја (54,5% [46,4%]), осип (31,7% [25,0%]), инфекции на горниот респираторен тракт (26,8% [26,8%]), замор (22,8% [17,9%]), леукопенија (22,8% [18,8%]) и анемија (21,0% [13,8%]).

Новодијагностициран мултиплен миелом: пациенти кои не се погодни за трансплантација, лекувани со леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон

Во SWOG S0777 испитувањето, сериозните несакани реакции кои биле почесто забележани ( $\geq 5\%$ ) при комбинација на леналидомид со интравенски бортезомиб и дексаметазон, отколку со леналидомид во комбинација со дексаметазон, се:

- хипотензија (6,5%),
- инфекција на бели дробови (5,7%),
- дехидратација (5,0%).

Несаканите реакции кои биле почесто забележани при комбинација на леналидомид со интравенски бортезомиб и дексаметазон отколку со леналидомид во комбинација со дексаметазон се: замор (73,7%), периферна невропатија (71,8%), тромбоцитопенија (57,6%), опстипација/констипација (56,1%), хипокалцемија (50,0%).

Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти кои не се погодни за трансплантација, лекувани со леналидомид во комбинација со ниска доза на дексаметазон

Сериозни несакани дејства кои биле забележани почесто ( $\geq 5\%$ ) со леналидомид во комбинација со ниска доза на дексаметазон (Rd и Rd18) отколку со мелфалан, преднизон и талидомид (MPT), а вклучуваат:

- пневмонија (9,8%),
  - откажување на бубрезите (вклучувајќи и акутно откажување) (6,3%).
- Несакани дејства забележани почесто со Rd или Rd18 отколку со MPT се: дијареја (45,5%), замор (32,8%), болка во грбот (32,0%), астенија (28,2%), несоница (27,6%), осип (24,3%), намален апетит (23,1%), кашлица (22,7%), пирексија (21,4%) и мускулни грчеви (20,5%).

Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти кои не се погодни за трансплантација лекувани со леналидомид во комбинација со мелфалан и преднизон

Сериозни несакани дејства кои биле забележани почесто ( $\geq 5\%$ ) со мелфалан, преднизон и леналидомид, проследени со терапија за одржување со леналидомид (MPR + R) или со мелфалан, преднизон и леналидомид, проследени со плацебо (MPR + p), отколку со мелфалан, преднизон и плацебо, проследени со плацебо (MPp + p), биле следните:

- фебрилна неутропенија (6,0%),
- анемија (5,3%).

Несаканите дејства забележани почесто со MPR+R или MPR+p отколку со MPp + p биле: неутропенија (83,3%), анемија (70,7%), тромбоцитопенија (70,0%), леукопенија (38,8%), опстипација/констипација (34,0%), дијареја (33,3%), осип (28,9%), пирексија (27,0%), периферен едем (25,0%), кашлица (24,0%), намален апетит (23,7%) и астенија (22,0%).

Мултипен миелом: пациенти со најмалку една претходна терапија

Во две плацебо-контролирани студии во фаза III, 353 пациенти со мултипен миелом биле изложени на комбинација на леналидомид/дексаметазон, а 351 пациент на комбинација на плацебо/дексаметазон.

Најсериозни несакани дејства, почесто забележани кај комбинација на леналидомид/дексаметазон, отколку кај плацебо/дексаметазон, биле:

- венска тромбоемболија (длабока венска тромбоза, белодробна емболија) (видете дел 4.4),
- неутропенија од степен 4 (видете дел 4.4).

Забележани се несакани дејства, кои во здружени повеќекратни клинички испитувања на мултипен миелом (MM-009 и MM-010) се јавувале почесто со леналидомид и дексаметазон отколку со плацебо и дексаметазон, а биле: замор (43,9%), неутропенија (42,2%), опстипација/констипација (40,5%),



дијареја (38,5%), мускулни грчеви (33,4%), анемија (31,4%), тромбоцитопенија (21,5%) и осип (21,2%).

#### Миелодиспластични синдроми

Севкупниот безбедносен профил на леналидомид кај пациенти со миелодиспластични синдроми се темели на податоци за вкупно 286 пациенти кои биле вклучени во едно испитување од фаза II и едно испитување од фаза III (видете дел 5.1). Во фаза II, сите 148 пациенти биле лекувани со леналидомид. За време на двојно-слепото испитување од фаза III, 69 пациенти примале леналидомид од 5 mg, 69 леналидомид од 10 mg, а 67 пациенти примале плацебо.

Повеќето несакани дејства имале тенденција да се појават во првите 16 недели од терапијата со леналидомид.

Сериозните несакани дејства вклучуваат:

- венска тромбоемболија (длабока венска тромбоза, белодробна емболија) (видете дел 4.4),
- неутропенија од степен 3 или 4, фебрилна неутропенија и тромбоцитопенија од степен 3 или 4 (видете дел 4.4).

Во испитување од фаза III, најчесто забележани несакани дејства, што биле почести во групите што примале леналидомид во споредба со контролната група, биле: неутропенија (76,8%), тромбоцитопенија (46,4%), дијареја (34,8%), опстипација (19,6%), гадење (19,6%), пруритус (25,4%), осип (18,1%), замор (18,1%) и мускулен спазам (16,7%).

#### Фоликуларен лимфом

Севкупниот безбедносен профил на леналидомид во комбинација со ритуксимаб кај пациенти претходно лекувани за фоликуларен лимфом се темели на податоци од 294 пациенти од фаза III рандомизирано, контролирано испитување NHL-007. Дополнително, несаканите дејства на лекот од дополнителното испитување NHL-008 се вклучени во табела 5.

Сериозни несакани дејства кои во испитувањето NHL-007 биле најчесто забележани (со разлика од барем 1 процент) кај групата со леналидомид/ритуксимаб споредено со групата со плацебо/ритуксимаб се:

- фебрилна неутропенија (2,7%),
- пулмонална емболија (2,7%),
- пневмонија (2,7%).

Во NHL-007 испитувањето, несаканите дејства кои биле почесто забележани во групата со леналидомид/ритуксимаб споредено со групата со плацебо/ритуксимаб (со најмалку 2% повисока зачестеност) биле: неутропенија (58,2%), дијареја (30,8%), леукопенија (28,8%), опстипација (21,9%), кашлица (21,9%) и замор (21,9%).

#### **Табеларен приказ на несакани дејства**

Несаканите дејства забележани кај пациенти лекувани од мултипен миелом се наведени подолу според класификација на органски системи и зачестеност. Во рамките на секоја група на зачестеност, несаканите дејства се наведени од поголема кон помала сериозност. Зачестеноста се дефинира како: многу често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), помалку често ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), ретко



( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), многу ретко ( $< 1/10000$ ), непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Во следните табели, несаканите дејства се наведени под соодветната категорија според најголемата зачестеност забележана во некое од главните клинички испитувања.

Збирен табеларен преглед на несакани дејства за монотерапија кај пациенти со мултипен миелом

Следната табела е добиена од податоците собрани за време на испитувањето во кое биле вклучени пациенти со новодијагностициран мултипен миелом и со спроведена трансплантација на автологни матични клетки лекувани со терапија за одржување со леналидомид. Податоците не биле приспособени за подолго времетраење на лекувањето кај групите кои примале леналидомид до прогресија на болеста во споредба со групите кои примале плацебо во клучните испитувања на мултипен миелом (видете дел 5.1).

**Табела 1. Несакани дејства на лекот пријавени во клинички испитувања кај пациенти со мултипен миелом лекувани со терапија за одржување со леналидомид**

Класификација на органски системи/ препорачан поим	Сите несакани дејства/зачестеност**	Несакани дејства на лекот од степен 3 до 4/зачестеност
<b>Инфекции и инфестации</b>	<p><u>Многу често</u> Пневмонија <sup>◊, a</sup>, инфекција на горните дишни патишта, неутропенична инфекција, бронхитис <sup>◊</sup>, инфлуенца <sup>◊</sup>, гастроентеритис <sup>◊</sup>, синуситис, назофарингитис, ринитис</p> <p><u>Често</u> Инфекција <sup>◊</sup>, инфекција на уринарниот тракт <sup>◊, *</sup>, инфекција на долните дишни патишта, инфекција на белите дробови <sup>◊</sup></p>	<p><u>Многу често</u> Пневмонија <sup>◊, a</sup> неутропенична инфекција</p> <p><u>Често</u> Сепса <sup>◊, b</sup>, бактериемија, инфекција на белите дробови <sup>◊</sup>, бактериска инфекција на долните дишни патишта, бронхитис <sup>◊</sup>, инфлуенца <sup>◊</sup>, гастроентеритис <sup>◊</sup>, херпес зостер <sup>◊</sup>, инфекција <sup>◊</sup></p>
<b>Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми (вклучувајќи и цисти и полипи)</b>	<p><u>Често</u> Миелодиспластичен синдром <sup>◊, *</sup></p>	
<b>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</b>	<p><u>Многу често</u> Неутропенија <sup>^, ◊</sup>, фебрилна неутропенија <sup>^, ◊</sup>, тромбоцитопенија <sup>^, ◊</sup>, анемија, леукопенија <sup>◊</sup>, лимфопенија</p>	<p><u>Многу често</u> Неутропенија <sup>◊</sup> фебрилна неутропенија <sup>^, ◊</sup> тромбоцитопенија <sup>^, ◊</sup>, анемија, леукопенија <sup>◊</sup>, лимфопенија</p> <p><u>Често</u> Панцитопенија</p>



Нарушувања на метаболизмот и исхраната	<u>Многу често</u> Хипокалемија	<u>Често</u> Хипокалемија, дехидрација
Нарушувања на нервниот систем	<u>Многу често</u> Парестезија <u>Често</u> Периферна невропатија <sup>c</sup>	<u>Често</u> Главоболка
Нарушувања на крвните садови	<u>Често</u> Белодробна емболија <sup>o, *</sup>	<u>Често</u> Длабока венска тромбоза <sup>^, o, d</sup>
Нарушувања на респираторниот систем, градниот кош и медијастинумот	<u>Многу често</u> Кашлица <u>Често</u> Диспнеа <sup>o</sup> , ринореа	<u>Често</u> Диспнеа <sup>o</sup>
Нарушувања на дигестивниот систем	<u>Многу често</u> Дијареја, опстипација, абдоминална болка, гадење <u>Често</u> Повраќање, горна абдоминална болка	<u>Често</u> Дијареја, повраќање, гадење
Нарушувања на црниот дроб и жолчката	<u>Многу често</u> Абнормални тестови на функцијата на црниот дроб	<u>Често</u> Абнормални тестови на функцијата на црниот дроб
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	<u>Многу често</u> Осип, сува кожа	<u>Често</u> Осип, јадеж
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво	<u>Многу често</u> Мускулни грчеви <u>Често</u> Мијалгија, мускулно-скелетна болка	



Општи нарушувања и реакции на местото на примена	Многу често Замор, астенија, пирексија	Често Замор, астенија
--	---	--------------------------

◊ Несакани дејства забележани во клинички испитувања како сериозни несакани дејства кај пациенти со новодијагностициран мултипен миелом кои биле подложени на трансплатнација на автологни матични клетки.

\* Се однесува само на сериозни несакани дејства.

^ Видете дел 4.8 Опис на избрани несакани дејства.

<sup>a</sup> „Пневмонија“ е комбиниран поим за несакани дејства кои ги вклучуваат следните препорачани поими: бронхопневмонија, лобусна пневмонија, пневмонија предизвикана од *Pneumocystis jirovecii*, пневмонија, пневмонија предизвикана од *Klebsiella*, пневмонија предизвикана од *Legionella*, микроплазматска пневмонија, пневмококна пневмонија, стрептококна пневмонија, вирусна пневмонија, нарушување на функцијата на белите дробови, пневмонитис.

<sup>b</sup> „Сепса“ е комбиниран поим за несакани дејства кои ги вклучуваат следните препорачани поими: бактериска сепса, пневмококна сепса, септичен шок, стафилококна сепса.

<sup>c</sup> „Периферна невропатија“ е комбиниран поим за несакани дејства кои ги вклучуваат следните препорачани поими: периферна невропатија, периферна сензорна невропатија, полиневропатија.

<sup>d</sup> „Длабока венска тромбоза“ е комбиниран поим за несакани дејства кои ги вклучуваат следните препорачани поими: длабока венска тромбоза, тромбоза, венска тромбоза.

Збирен табеларен приказ на несакани дејства за комбинирана терапија кај мултипен миелом

Следната табела е добиена од податоци собрани во текот на испитувањата во кои мултипниот миелом бил лекуван со комбинирана терапија. Податоците за клучните испитувања на мултипен миелом не биле прилагодени за подолго траење на лекувањето во групите кои примале леналидомид до прогресија на болеста во однос на оние кои примале компаратор (видете дел 5.1).

**Табела 2. Несакани дејства на лекот пријавени во клинички испитувања кај пациенти со мултипен миелом лекувани со леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон, со дексаметазон, или со мелфалан и преднизон**

Класификација на органски системи/препорачан поим	Сите несакани дејства/зачестеност	Несакани дејства на лекот од степен 3 до 4/ зачестеност
---	-----------------------------------	---



<b>Инфекции и инфестации</b>	<p><u>Многу често</u> Пневмонија <sup>◊,◊◊</sup>, инфекција на горните дишни патишта <sup>◊</sup>, бактериски, висурсни и габични инфекции (вклучувајќи опортунистички инфекции) <sup>◊</sup>, назофарингитис, фарингитис, бронхитис <sup>◊</sup>, ринитис</p> <p><u>Често</u> Сепса <sup>◊,◊◊</sup>, белодробна инфекција <sup>◊◊</sup>, инфекција на уринарен тракт <sup>◊◊</sup>, синуситис <sup>◊</sup></p>	<p><u>Често</u> Пневмонија <sup>◊,◊◊</sup>, бактериски, вирусни и габични инфекции (вклучувајќи опортунистички инфекции) <sup>◊</sup>, целулитис <sup>◊</sup>, сепса <sup>◊,◊◊</sup>, белодробна инфекција <sup>◊◊</sup>, бронхитис <sup>◊</sup>, инфекција на респираторен тракт <sup>◊◊</sup>, инфекција на уринарен тракт <sup>◊◊</sup>, инфективен ентероколит</p>
<b>Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми (вклучувајќи и цисти и полипи)</b>	<p><u>Помалку често</u> Карцином на базални клетки <sup>^,◊</sup>, карцином на плочести клетки на кожата <sup>^,◊,*</sup></p>	<p><u>Често</u> Акутна миелоидна леукемија <sup>◊</sup>, мијелодиспластичен синдром <sup>◊</sup>, карцином на плочести клетки на кожата <sup>^,◊,**</sup></p> <p><u>Помалку често</u> Акутна леукемија на Т-клетки <sup>◊</sup>, карцином на базални клетки <sup>^,◊</sup>, синдром на лиза на тумор</p>
<b>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</b>	<p><u>Многу често</u> Неутропенија <sup>^,◊,◊◊</sup>, тромбоцитопенија <sup>^,◊,◊◊</sup>, Анемија <sup>◊</sup>, хеморагиско нарушување <sup>^</sup> леукопенија, лимфопенија</p> <p><u>Често</u> Фебрилна неутропенија <sup>^,◊</sup>, Панцитопенија <sup>◊</sup></p> <p><u>Помалку често</u> Хемолиза, автоимунa хемолитична анемија, хемолитична анемија</p>	<p><u>Многу често</u> Неутропенија <sup>^,◊,◊◊</sup>, тромбоцитопенија <sup>^,◊,◊◊</sup>, Анемија <sup>◊</sup>, леукопенија, лимфопенија</p> <p><u>Често</u> Фебрилна неутропенија <sup>^,◊</sup>, Панцитопенија <sup>◊</sup>, хемолитична анемија</p> <p><u>Помалку често</u> Хиперкоагулација, коагулопатија</p>
<b>Нарушувања на имунолошкиот систем</b>	<p><u>Помалку често</u> Пречувствителност <sup>^</sup></p>	
<b>Ендокрини нарушувања</b>	<p><u>Често</u> Хипотироидизам</p>	
<b>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</b>	<p><u>Многу често</u> Хипокалемија <sup>◊,◊◊</sup>, хипергликемија, хипогликемија, хипокалцемија <sup>◊</sup>, хипонатриемија <sup>◊</sup>, дехидратација <sup>◊◊</sup>, намален апетит <sup>◊◊</sup>, намалена телесна тежина</p> <p><u>Често</u> хипомагнезмија, хиперурикемија, дехидратација <sup>◊</sup>, хиперкалцемија <sup>+</sup></p>	<p><u>Често</u> Хипокалемија <sup>◊,◊◊</sup>, хипергликемија, хипокалцемија <sup>◊</sup>, дијабетес мелитус <sup>◊</sup>, хипофосфатемија, хипонатриемија <sup>◊</sup>, хиперурикемија, дехидратација <sup>◊◊</sup>, ГИХТ, намален апетит <sup>◊◊</sup>, намалена телесна тежина</p>
<b>Психијатриски нарушувања</b>	<p><u>Многу често</u> Депресија, несоница</p>	<p><u>Често</u> Депресија, несоница</p>



	<p><u>Помалку често</u> Губење на либидо</p>	
Нарушувања на нервниот систем	<p><u>Многу често</u> Периферна невропатија<sup>∞</sup>, парестезија<sup>∞</sup>, вртоглавица<sup>∞</sup>, тремор, дисгеузија, главоболка</p> <p><u>Често</u> Атаксија, нарушување на рамнотежа, синкопа<sup>∞</sup>, невралгија, дисестезија</p>	<p><u>Многу често</u> Периферна невропатија<sup>∞</sup></p> <p><u>Често</u> Цереброваскуларни настани<sup>∞</sup>, вртоглавица<sup>∞</sup>, синкопа<sup>∞</sup>, невралгија</p> <p><u>Помалку често</u> Интракранијално крвање<sup>^</sup>, транзиторен исхемичен напад, церебрална исхемија</p>
Нарушувања на окото	<p><u>Многу често</u> Катаракта, замаглен вид</p> <p><u>Често</u> Намалена острината на видот</p>	<p><u>Често</u> Катаракта</p> <p><u>Помалку често</u> Слепило</p>
Нарушувања на увото и лабиринтот	<p><u>Често</u> Глувост (вклучувајќи хипоакузија), тинитус</p>	
Срцеви нарушувања	<p><u>Често</u> Атријална фибрилација<sup>∞, ∞</sup>, брадикардија</p> <p><u>Помалку често</u> Аритмија, продолжување на QT-интервал, ундулација? на атриумот, вентрикуларна екстрасистола</p>	<p><u>Често</u> Инфаркт на миокард (вклучувајќи и акутен)<sup>^, ∞</sup>, атријална фибрилација<sup>∞</sup>, конгестивна срцева слабост<sup>∞</sup>, тахикардија, срцева слабост<sup>∞, ∞</sup>, исхемија на миокардот<sup>∞</sup></p>
Нарушувања на крвните садови	<p><u>Многу често</u> Венска тромбоемболија<sup>^</sup>, претежно длабока венска тромбоза и белодробна емболија<sup>^, ∞, ∞</sup>, хипотензија<sup>∞</sup></p> <p><u>Често</u> хипертензија, екхимоза<sup>^</sup></p>	<p><u>Многу често</u> Венска тромбоемболија<sup>^</sup>, претежно длабока венска тромбоза и белодробна емболија<sup>^, ∞, ∞</sup></p> <p><u>Често</u> Васкулитис, хипотензија<sup>∞</sup>, хипертензија</p> <p><u>Помалку често</u> Исхемија, периферна исхемија, тромбоза на интракранијален венски синус</p>
Нарушување на респираторниот систем, градниот кош и медијастинум	<p><u>Многу често</u> Диспнеа<sup>∞, ∞</sup>, епистакса<sup>^</sup>, кашлица</p> <p><u>Често</u> дисфонија</p>	<p><u>Често</u> Респираторен дистрес, диспнеа<sup>∞, ∞</sup>, плеврална болка<sup>∞</sup>, хипоксија<sup>∞</sup></p>



<p><b>Нарушувања на дигестивниот систем</b></p>	<p><u>Многу често</u> Дијареја<sup>◊, ∞</sup>, опстипација<sup>◊</sup>, абдоминална болка<sup>∞</sup>, гадење, повраќање<sup>∞</sup>, диспесија, сува уста, стоматитис</p> <p><u>Често</u> Гастроинестинално крвање (вклучувајќи ректално крвање, хаморидно крвање, крвање од пептичен улкус и крвање од непцата)<sup>^, ∞</sup>, дисфагија</p> <p><u>Помалку често</u> Колитис, тифлитис</p>	<p><u>Често</u> Гастроинтестинална хеморагија<sup>^, ◊, ∞</sup>, опструкција на тенко црево<sup>∞</sup>, дијареја<sup>∞</sup>, опстипација<sup>◊</sup>, абдоминална болка<sup>∞</sup>, гадење, повраќање<sup>∞</sup></p>
<p><b>Нарушувања на црниот дроб и жолчката</b></p>	<p><u>Многу често</u> Покачена аланин аминотрансфераза, покачена аспартат аминотрансфераза</p> <p><u>Често</u> Хепатоцелуларно оштетување<sup>∞</sup>, абнормален тест за функција на црн дроб<sup>◊</sup>, хипербилирубинемија</p> <p><u>Помалку често</u> црнодробна слабост<sup>^</sup></p>	<p><u>Често</u> Холестаза<sup>◊</sup>, хепатотоксичност, хепатоцелуларно оштетување<sup>∞</sup>, покачена аланин аминотрансфераза, абнормален тест за функцијата на црниот дроб<sup>◊</sup></p> <p><u>Помалку често</u> црнодробна слабост<sup>^</sup></p>
<p><b>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</b></p>	<p><u>Многу често</u> Осипи<sup>∞</sup>, пруритус</p> <p><u>Често</u> Уртикарија, хиперхидроза, сува кожа, хиперпигментација на кожата, егзем, еритем</p> <p><u>Помалку често</u> Осип предизвикан од лек со еозинофилија и системски симптоми<sup>∞</sup>, промена на бојата на кожата, реакција на фотосензитивност</p>	<p><u>Често</u> Осип<sup>∞</sup></p> <p><u>Помалку често</u> Осип предизвикан од лекот со еозинофилија и системски симптоми<sup>∞</sup></p>
<p><b>Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзно ткиво</b></p>	<p><u>Многу често</u> Мускулна слабост<sup>∞</sup>, мускулни грчеви, болка во коските<sup>◊</sup>, болка и непријатност во мускулно-скелетното и сврзното ткиво (вклучувајќи болка во грбот<sup>◊, ∞</sup>), болка во екстремитетите, мијалгија, артралгија<sup>◊</sup></p> <p><u>Често</u> отекување на зглобовите</p>	<p><u>Често</u> Мускулна слабост<sup>∞</sup>, болка во коските<sup>◊</sup>, болка и непријатност во мускулно-скелетното и сврзното ткиво (вклучувајќи и болка во грбот<sup>◊, ∞</sup>)</p> <p><u>Помалку често</u> Отекување на зглобовите</p>



Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	<p><u>Многу често</u> Бубрежна слабост (вклучувајќи и акутна слабост)<sup>◊, ∞</sup></p> <p><u>Често</u> Хематурија ^, ретенција на урина, уринарна инконтиненција</p> <p><u>Помалку често</u> Стекнат Фанкониов синдром</p>	<p><u>Помалку често</u> Некроза на бубрежни тубули</p>
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојки	<p><u>Често</u> Еректилна дисфункција</p>	
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	<p><u>Многу често</u> Замор<sup>◊, ∞</sup>, едем, (вклучувајќи периферен едем), пирексија<sup>◊, ∞</sup>, астенија, синдром на болест сличен на грип (вклучувајќи пирексија, кашлица, мијалгија, мускулно-скелетна болка, главоболка и ригор)</p> <p><u>Често</u> Болка во градниот кош<sup>◊, ∞</sup>, летаргија</p>	<p><u>Многу често</u> Замор<sup>◊, ∞</sup></p> <p><u>Често</u> Периферен едем, пирексија<sup>◊, ∞</sup>, астенија</p>
Испитувања	<p><u>Многу често</u> Покачена алкална фосфатаза во крв</p> <p><u>Често</u> Покачен С-реактивен протеин</p>	
Повреди, труења и процедурални компликации	<p><u>Често</u> Пад, контузија<sup>^</sup></p>	

∞ Несакани дејства кои се пријавени како сериозни во клинички испитувања на пациенти со новодијагностициран мултипен миелом кои земале леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон.

^ Видете дел 4.8 Опис на избрани несакани дејства

◊ Несакани дејства забележани во клинички испитувања како сериозни несакани дејства кај пациенти со мултипен миелом лекувани со леналидомид во комбинација со дексаметазон или мелфалан и преднизон.

+ Се однесува само на сериозни несакани дејства.

\* Рак на плочести клетки на кожа е забележан во клинички испитувања на пациенти со претходно лекуван миелом кои примале леналидомид/дексаметазон во споредба со контролната група.

\*\* Карцином на плочести клетки кој е забележан во клинички испитувања на пациенти со новодијагностициран миелом кои примале леналидомид/дексаметазон во споредба со контролната група.

### Збирен табеларен приказ на несакани дејства за монотерапија

Следните табели се добиени од податоци собрани во текот на главните испитувања во кои миелодисплатичните синдроми биле лекувани со монотерапија.



Табела 3. Несакани дејства на лекот пријавени во клинички испитувања кај пациенти со миелодиспластични синдроми лекувани со леналидомид

Класификација на органски системи/препорачан поим	Сите несакани дејства/зачестеност	Несакани дејства на лекот од степен 3 до 4/зачестеност
Инфекции и инфестации	<u>Многу често</u> Бактериски, вирусни и габични инфекции (вклучувајќи и опортунистички инфекции) <sup>◊</sup>	<u>Многу често</u> Пневмонија <sup>◊</sup>  <u>Често</u> Бактериски, вирусни и габични инфекции (вклучувајќи и опортунистички инфекции) <sup>◊</sup> , бронхитис
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	<u>Многу често</u> Тромбоцитопенија <sup>^, ◊</sup> , неутропенија <sup>^, ◊</sup> , леукопенија	<u>Многу често</u> Тромбоцитопенија <sup>^, ◊</sup> , неутропенија <sup>^, ◊</sup> , леукопенија  <u>Често</u> Фебрилна неутропенија <sup>^, ◊</sup>
Ендокрини нарушувања	<u>Многу често</u> Хипотироидизам	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	<u>Многу често</u> Намален апетит  <u>Често</u> Преоптовареност со железо, намалена телесна тежина	<u>Често</u> Хипергликемија <sup>◊</sup> , намален апетит
Психијатриски нарушувања		<u>Често</u> Промена на расположението <sup>◊, ~</sup>
Нарушувања на нервниот систем	<u>Многу често</u> Вртоглавица, главоболка  <u>Често</u> Парестезија	
Срцеви нарушувања		<u>Често</u> Акутен миокарден инфаркт <sup>^</sup> <sup>◊</sup> , атријална фибрилација <sup>◊</sup> , срцева инсуфициенција <sup>◊</sup>
Нарушувања на крвните садови	<u>Често</u> Хипертензија, хематом	<u>Често</u> Венска тромбоемболија, претежно длабока венска тромбоза и белодробна емболија <sup>^, ◊</sup>
Нарушувања на респираторниот систем, градниот кош и медијастинумот	<u>Многу често</u> Епистакса <sup>^</sup>	
Нарушувања на	<u>Многу често</u>	<u>Често</u>



дигестивниот систем	Дијареја <sup>◊</sup> , абдоминална болка (вклучувајќи го и горниот дел на абдоменот), гадење, повраќање, опстипација  Често Сува уста, диспепсија	Дијареја <sup>◊</sup> , мачнина, забоболка
Нарушувања на црниот дроб и жолчката	Често Абнормални тестови за функцијата на црниот дроб	Често Абнормални тестови за функцијата на црниот дроб
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Многу често Осипи, сува кожа, пруритис	Често Осипи, пруритис
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзно ткиво	Многу често Мускулни грчеви, болка во коските (вклучувајќи болка во грбот <sup>◊</sup> и болка во екстремитетите), артралгија, мијалгија	Често Болка во грбот <sup>◊</sup>
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Често Инсуфициенција на бубрезите <sup>◊</sup>
Општи нарушувања и реакции на местото на примена	Многу често Замор, периферен едем, синдром на болест слична на грип (вклучувајќи пирексија, кашлица, фарингитис, мијалгија, мускулно-скелетна болка, главоболка)	Често Пирексија
Повреди, труење и процедурални компликации		Често Пад

<sup>^</sup> Видете дел 4.8 Опис на избрани несакани дејства

<sup>◊</sup> Несакани дејства пријавени како сериозни несакани дејства во клинички испитувања на миелодиспластични синдроми.

~ Во испитување од фаза III на миелодиспластични синдроми, променетото расположение било пријавено како често сериозно несакано дејство, а не е пријавено како несакано дејство од степен 3 или 4.

Алгоритам применет за вклучување на несаканото дејство во збирен извештај за особините на лекот (SmPC): сите несакани дејства на лекот забележани според алгоритмот за испитување од фаза III се вклучени во EU SmPC. За тие несакани дејства е спроведена дополнителна проверка на нивната зачестеност забележана според алгоритмот на испитувањето од фаза II и ако зачестеноста на несаканото дејство во фаза II била повисока од онаа во фаза III, настанот бил вклучен во EU SmPC, а наведената зачестеност одговарала на онаа забележана во испитувањето од фаза II.

# Алгоритам користен кај миелодиспластични синдроми:

- Во испитувањето од фаза III за миелодиспластичен синдром (двојно-слепа сигурносна популација, разликата помеѓу леналидомид во доза од 5/10 mg и плацебо во почетен режим на дозирање која се јавува кај најмалку два испитаника)
  - Сите несакани дејства, кои се појавиле како резултат на лекувањето, со тоа што  $\geq 5\%$  од испитаниците биле во групата лекувана со леналидомид и разликата во процентот на испитаници помеѓу групата која примала леналидомид и онаа која примала плацебо изнесувала најмалку 2%.
  - Сите несакани дејства од степен 3 или 4 кои се случиле заради лекувањето кај 1% од испитаниците во групата лекувана со леналидомид, со тоа што разликата во



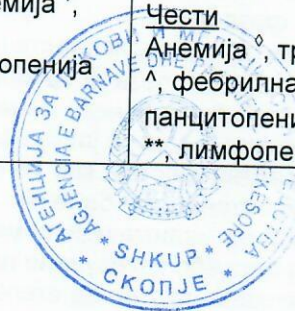
- процентот на испитаници помеѓу групата која примала леналидомид и онаа која примала плацебо изнесувала најмалку 1%.
- Сите сериозни несакани дејства кои се случиле поради лекувањето кај 1% од испитаниците од групата лекувани со леналидомид, со тоа што разликата во процентот на испитаници помеѓу групата која примала леналидомид и онаа која примала плацебо изнесувала најмалку 1%.
  - Испитување од фаза II за миелодиспластични синдроми
    - Сите несакани дејства, кои се јавиле како резултат на лекувањето, со тоа што  $\geq 5\%$  од испитаниците биле лекувани со леналидомид.
    - Сите несакани дејства од степен 3 или 4, кои се појавиле поради лекувањето кај 1% од испитаниците лекувани со леналидомид.
    - Сите сериозни несакани дејства кои се случиле поради лекувањето кај 1% од пациентите лекувани со леналидомид.

Збирен табеларен преглед за комбинирано лекување при фоликуларен лимфом

Следната табела е добиена од податоци собрани за време на главните испитувања (NHL-007 и NHL-008) за употреба на леналидомид во комбинација со ритуксимаб кај пациенти со фоликуларен лимфом.

**Табела 4. Несакани дејства во клинички испитувања кај пациенти со фоликуларен лимфом кои се лекувани со леналидомид во комбинација со ритуксимаб**

Класификација на органски системи/препорачан поим	Сите несакани дејства/зачестеност	Несакани дејства на лекот од степен 3 до 4/зачестеност
Инфекци и инфестации	<p>Многу <u>чести</u> Инфекција на горен респираторен тракт</p> <p><u>Чести</u> Пневмонија <math>\diamond</math>, инфлуенца, бронхитис, синуситис, инфекција на уринарен тракт</p>	<p><u>Чести</u> Пневмонија <math>\diamond</math>, сепса <math>\diamond</math>, инфекција на бели дробови, бронхитис, гастроентеритис, синуситис, инфекција на уринарен тракт, целулитис <math>\diamond</math></p>
Бенигни, малигни и неспецифични неоплазми (вклучувајќи цисти и полипо)	<p>Многу <u>чести</u> Разгорување на туморот <math>\wedge</math></p> <p><u>Чести</u> Карцином на плочести клетки на кожата <math>\diamond</math>, <math>\wedge</math>, <math>+</math></p>	<p><u>Чести</u> Карцином на базални клетки <math>\wedge</math>, <math>\diamond</math></p>
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	<p>Многу <u>чести</u> Неутропенија <math>\wedge</math>, <math>\diamond</math>, анемија <math>\diamond</math>, тромбоцитопенија <math>\wedge</math>, леукопенија <math>**</math>, лимфопенија <math>***</math></p>	<p>Многу <u>чести</u> Неутропенија <math>\wedge</math>, <math>\diamond</math></p> <p><u>Чести</u> Анемија <math>\diamond</math>, тромбоцитопенија <math>\wedge</math>, фебрилна неутропенија <math>\diamond</math>, панцитопенија, леукопенија <math>**</math>, лимфопенија <math>***</math></p>



Нарушувања на метаболизмот и исхранта	<p><u>Многу чести</u> Намален апетит, хипокалемија</p> <p><u>Чести</u> Хипофосфатемија, дехидратација</p>	<p><u>Чести</u> Дехидратација, хиперкалцемија <sup>◊</sup>, хипокалемија, хипофосфатемија, хиперурикемија</p>
Психијатриски нарушувања	<p><u>Чести</u> Депресија, несоница</p>	
Нарушувања на нервен систем	<p><u>Многу чести</u> Главоболка, вртоглавица</p> <p><u>Чести</u> Периферна сензитивна невропатија, дисгеузија</p>	<p><u>Чести</u> синкопа</p>
Срцеви нарушувања	<p><u>Помалку чести</u> Аритмија <sup>◊</sup></p>	
Васкуларни нарушувања	<p><u>Чести</u> хипотензија</p>	<p><u>Чести</u> Белодробна емболија <sup>^, ◊</sup>, хипотензија</p>
Нарушувања на респираторниот систем, градниот кош и медијастинумот	<p><u>Многу чести</u> Диспнеа <sup>◊</sup>, кашлица</p> <p><u>Чести</u> Орофарингеална болка, дисфонија</p>	<p><u>Чести</u> Диспнеа <sup>◊</sup></p>
Нарушувања дигестивниот систем	<p><u>Многу чести</u> Абдоминална болка <sup>◊</sup>, дијареја, опстипација, гадење, повраќање, диспесија</p> <p><u>Чести</u> Болка во горен абдомен, стоматитис, сува уста</p>	<p><u>Чести</u> Абдоминална болка <sup>◊</sup>, дијареја, опстипација, стоматитис</p>
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	<p><u>Многу чести</u> Осип *, пруритус</p> <p><u>Чести</u> Сува кожа, нокно потење, еритем</p>	<p><u>Чести</u> Осип *, пруритус</p>
Нарушувања на мускуло-скелетниот систем и сврзното ткиво	<p><u>Многу чести</u> Мускулни грчеви, болка во грбот, атралгија</p> <p><u>Чести</u> Болка во екстремитетите, мускулна слабост, мускулоскелетна болка, мијалгија, болка во вратот</p>	<p><u>Чести</u> Мускулна слабост, болка во вратот</p>



<b>Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем</b>		<u>Чести</u> Акутна бубрежна слабост <sup>◊</sup>
<b>Општи нарушувања и реакции на местото на примена</b>	<u>Многу чести</u> замор, астенија, периферен едем <u>Чести</u> Малаксаност, настинка	<u>Чести</u> Замор, астенија
<b>Испитувања</b>	<u>Многу чести</u> Покачена аланин аминотрансфераза <u>Чести</u> Намалена телесна тежина, покачен билирубин во крв	

<sup>^</sup> Видете дел 4.8 Опис на избрани несакани дејства

Применет алгоритам за фоликуларен лимфом:

- Контролирано испитување од фаза III:
  - Несакани дејства во испитувањето NHL-007: Сите несакани дејства кои се должат на лекувањето, со тоа што  $\geq 5\%$  од пациентите биле од групата лекувана со леналидомид/ритуксимаб, а зачестеноста во групата која примала леналидомид/ритуксимаб била повисока за најмалку  $2\%$  споредено со контролната група.
  - Несакани дејства во испитувањето NHL-007 од степен 3 или 4: Сите несакани дејства од степен 3 или 4 кои се должат на лекувањето, со тоа што  $> 1\%$  биле кај испитаниците во групата лекувана со леналидомид/ритуксимаб, а разликата во зачестеноста во групата која примала леналидомид/ритуксимаб била повисока за најмалку  $1,0\%$  споредено со контролната група.
  - Сериозни несакани дејства во испитувањето NHL-007: Сите сериозни несакани дејства кои се должат на лекувањето, со тоа што  $> 1\%$  биле кај испитаниците од групата лекувана со леналидомид/ритуксимаб, а зачестеноста во групата која примала леналидомид/ритуксимаб била повисока за најмалку  $1,0\%$  споредено со контролната група.
- Испитување за фоликуларен лимфом со една група – испитување од фаза III:
  - Несакани дејства во испитувањето NHL-008: Сите несакани дејства кои се јавиле заради лекувањето кај  $\geq 5\%$  од испитаниците
  - Несакани дејства во испитувањето NHL-008 од степен 3 или 4: Сите несакани дејства од степен 3 или 4 кои се јавиле заради лекувањето, а биле пријавени кај  $\geq 1\%$  од испитаниците.
  - Сериозни несакани дејства во испитувањето NHL-008: Сите сериозни несакани дејства кои се јавиле заради лекувањето, а биле пријавени кај  $\geq 1\%$  од испитаниците.

<sup>◊</sup> Пријавени несакани дејства опишани како сериозни во клиничките испитувања за фоликуларен лимфом.

+ Се однесува само на сериозни несакани дејства.

\* Осипот ги вклучува препорачаните термини: осип и макулопапиларен осип.

\*\* Леукопенијата ги вклучува препорачаните термини: леукопенија и намален број на леукоцити.

\*\*\* Лимфопенијата ги вклучува препорачаните термини: лимфопенија и намален број на лимфоцити.

Збирен табеларен преглед на несакани дејства документирани по ставање на лекот во промет



Во прилог на погоренаведените несакани дејства утврдени од значајните клинички испитувања, следната табела е добиена од податоците собрани од пост-маркетиншкото искуство.

**Табела 5. Несакани дејства на лекот по ставање на лекот во промет пријавени кај пациенти лекувани со леналидомид**

Класификација на органски системи/препорачан поим	Сите несакани дејства/зачестеност	Несакани дејства на лекот степен 3 до 4 /зачестеност
Инфекции и инфестации	Непознато Вирусни инфекции, вклучувајќи реактивација на вирусите херпес зостер и хепатитис Б	Непознато Вирусни инфекции, вклучувајќи реактивација на вирусите херпес зостер и хепатитис Б
Бенигни, малигни и неспецифични неоплазми (вклучувајќи цисти и полипо)		Ретко Синдром на лиза на тумор
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Непознато Стектата хемофилија	
Нарушувања на имунолошкиот систем	Непознато Отфрлање на трансплантиран цврст орган	
Ендокрини нарушувања	Често Хипертироидизам	
Нарушувања на респираторниот систем, градниот кош и медијастинумот	Помалку често: пулмонарна хипертензија	Ретко: пулмонарна хипертензија  Непознато Интерстициски пневмонитис
Нарушувања дигестивниот систем		Непознато Панкреатитис, гастроинтестинална перфорација (вклучувајќи перфорација на дивертикулум, тенко и дебело црево) ^
Нарушувања на црниот дроб и жолчката	Непознато Акутна хепатална инсуфициенција ^, токсичен хепатитис ^, цитолитичен хепатитис ^, холестатски хепатитис мешан цитолитичен/холестатски хепатитис ^	Непознато Акутна хепатална инсуфициенција ^, токсичен хепатитис ^



<p><b>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</b></p>		<p><u>Помалку често</u> Ангиодем</p> <p><u>Ретко</u> Стивенс-Џонсон-ов синдром ^, токсична епидермална некролиза ^</p> <p><u>Непознато</u> Леукоцитокластичен васкулитис, реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми ^</p>
---	--	--

^ Видете дел 4.8 Опис на избрани несакани дејства

### Опис на избрани несакани дејства

#### Тератогеност

Леналидомид е структурно сличен на талидомид. Талидомид е позната хумана тератогена активна супстанција која предизвикува тешки живото-загрозувачки вродени аномалии. Леналидомид кај мајмуни предизвикал малформации слични на оние опишани кај талидомид (видете ги деловите 4.6 и 5.3). Ако леналидомид се зема за време на бременост, се очекува тератоген ефект на леналидомид кај луѓето.

#### Неутропенија и тромбоцитопенија

- Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти кои биле подложени на трансплантација на автологни матични клетки лекувани со терапија за одржување со леналидомид

Терапијата за одржување со леналидомид по трансплантација на автологни матични клетки е поврзана со повисока стапка на неутропенија од степен 4 во споредба со терапија за одржување со плацебо (32,1% наспроти 26,7% [16,1% наспроти 1,8% по започнувањето на терапијата на одржување во CALGB 100104 студијата и 16,4% наспроти 0,7% во студијата IFM 2005-02). Неутропенијата како штетен настан се појавувала за време на екувањето и довела до прекин на употреба на леналидомид кај 2,2% од пациентите во испитувањето CALGB 100104 и 2,4% од пациентите во испитувањето IFM 2005-02. Фебрилна неутропенија од степен 4 била забележана со слична зачестеност во групите на терапија за одржување со леналидомид во споредба со групите на терапија за одржување со плацебо во двете испитувања (0,4% наспроти 0,5% [0,4% наспроти 0,5% од почетокот на терапијата за одржување] во испитувањето CALGB 100104 и 0,3% наспроти 0,0% за испитувањето IFM 2005-02).

Терапијата за одржување по трансплантација на автологни матични клетки е поврзана со повисоки стапки на тромбоцитопенија од степен 3 и 4 во споредба со плацебо (37,5% наспроти 30,3% [17,9% наспроти 4,1% по започнувањето на лекувањето] во испитувањето CALGB 100104 и 13,0% наспроти 2,9% во испитувањето IFM 2005-02).

- Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти кои не се погодни за трансплантација лекувани со леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон



Неутропенија од степен 4 била помалку забележана во групата RVd отколку во Rd споредбената група (2,7% наспроти 5,9%) од SWOG S0777 испитувањето. Фебрилна неутропенија од степен 4 била пријавувана со слична зачестеност во RVd групата и Rd групата (0,0% наспроти 0,4%). Тромбоцитопенија од степен 3 или 4 била почесто забележана во RVd групата отколку во Rd споредбената група (17,2% наспроти 9,4%).

- Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти кои не се погодни за трансплантација лекувани со леналидомид во комбинација со ниска доза на дексаметазон

Комбинацијата на леналидомид со ниска доза на дексаметазон кај пациенти со новодијагностициран мултипен миелом е поврзана со пониска инциденца на неутропенија од степен 4 (8,5% за Rd и Rd18 во споредба со MPT (15%). Фебрилната неутропенија од 4 степен била ретко забележана (0,6% во Rd и Rd18 во споредба со 0,7% за MPT).

Комбинацијата на леналидомид со ниска доза на дексаметазон кај пациенти со новодијагностициран мултипен миелом е поврзана со пониска зачестеност на тромбоцитопенија од степен 3 и 4 (8,1% во Rd и Rd18) во споредба со MPT (11,1%).

- Новодијагностициран мултипен миелом: пациенти кои не се погодни за трансплантација лекувани со леналидомид во комбинација со мелфалан и преднизон

Комбинацијата на леналидомид со мелфалан и преднизон кај пациенти со новодијагностициран мултипен миелом е поврзана со повисока инциденција на неутропенија од степен 4 (34,1% за MPR + R / MPR + p) во споредба со MPr + p (7,8%). Постои поголема зачестеност на фебрилна неутропенија од степен 4 (1,7% за MPR + R / MPR + p во споредба со 0,0% за MPr + p).

Комбинацијата на леналидомид со мелфалан и преднизон кај пациенти со новодијагностициран мултипен миелом е поврзана со поголема инциденција на тромбоцитопенија од степен 3 и 4 (40,4% кај MPR + R/MPr + p) во споредба со MPr + p (13,7%).

- Мултипен миелом: пациенти со најмалку една претходна терапија

Комбинација на леналидомид со дексаметазон кај пациенти со мултипен миелом е поврзана со повисока инциденција на неутропенија од степен 4 (5,1% кај пациенти лекувани со леналидомид/дексаметазон во споредба со 0,6% кај пациенти кои примале плацебо/дексаметазон). Епизоди на фебрилна неутропенија од степен 4 биле ретко забележани (0,6% кај пациенти лекувани со леналидомид/дексаметазон во споредба со 0,0% кај пациентите кои примале плацебо/дексаметазон).

Комбинацијата на леналидомид со дексаметазон кај пациенти со мултипен миелом била поврзана со повисока инциденција на неутропенија од степен 3 и 4 (9,9%, односно 1,4% кај пациенти лекувани со леналидомид/дексаметазон во споредба со 2,3% и 0,0% кај пациентите кои примале плацебо/дексаметазон).

- Пациенти со миелодиспластични синдроми



Кај пациенти со миелодиспластични синдроми, леналидомидот е поврзан со повисока инциденција на неутропенија од степен 3 или 4 (74,6% кај пациенти лекувани со леналидомид споредено со 14,9% од пациентите кои примале плацебо во испитување од фаза III). Епизоди на фебрилна неутропенија од степен 3 или 4 биле ретко забележани (2,2% кај пациенти лекувани со леналидомид споредено со 0,0% кај пациенти кои примале плацебо). Ленолидамид е поврзан со повисока инциденција на тромбцитопенија од степен 3 или 4 (37% кај пациенти лекувани со леналидомид, споредено со 1,5% од пациентите кои примале плацебо во испитување од фаза III).

- Пациенти со фоликуларен лимфом

Комбинацијата на леналидомид со ритуксимаб при фоликуларен лимфом се поврзува со позачестена појава на неутропенија од степен 3 или 4 (50,7% кај пациентите лекувани со леналидомид/ритуксимаб споредено со 12,2% кај пациентите лекувани со плацебо/ритуксимаб). Сите неутропениии од степен 3 или 4 се реверзибилни по прекин на дозирањето, намалување и/или супотривна нега со фактори на раст. Фебрилна неутропенија била поретко забележана (2,7% кај пациентите лекувани со леналидомид/ритуксимаб споредено со 0,7% кај пациентите лекувани со плацебо/ритуксимаб). Леналидомидот во комбинација со ритуксимаб, исто така, се поврзува со повисока инциденција на тромбцитопенија од степен 3 или 4 (1,4% кај пациентите лекувани со леналидомид/ритуксимаб споредено со 0% кај пациентите лекувани со плацебо/ ритуксимаб).

Венска тромбоемболија

Зголемениот ризик од длабока венска тромбоза и пулмонална емболија е поврзан со примена на комбинацијата на леналидомид со дексаметазон кај пациенти со мултипен миелом, а во помала мерка кај пациенти лекувани со леналидомид во комбинација со мелфалан и преднизон или монотерапија со леналидомид кај пациенти со мултипен миелом и миелодиспластични синдроми. (видете дел 4.5). Истовремена употреба на еритропоетски лекови или претходна анамнеза на длабока венска тромбоза може, исто така, да го зголеми ризикот од тромбоза кај овие пациенти.

Миокарден инфаркт

Пријавен бил миокарден инфаркт кај пациенти кои примале леналидомид, особено кај оние со познати ризик-фактори.

Хеморагични нарушувања

Хеморагичните нарушувања се наведени под неколку класификации на органски системи: нарушувања на крвта и лимфниот систем, нарушувања на нервниот систем (интракранијално крвавење); нарушувања на респираторниот систем, градниот кош и медијастинумот (епистакса); нарушувања на дигестивниот систем (крвавење од непцата, крвавење од хемороиди, ректално крвавење); нарушувања на бубрезите и уринарниот тракт (хематурија); повреди, труење и процедурални компликации (контузија) и нарушувања на крвните садови (екхимоза).

Алергиски реакции и Сериозни реакции на кожата



Пријавени се случаи на алергиски реакции кои вклучуваат ангиодем и анафилактична реакција и сериозни кожни реакции, вклучувајќи Стивенс-Џонсон-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) при употреба на леналидомид. Во литературата е забележана можна вкрстена реакција помеѓу леналидомид и талидомид. Пациенти со анамнеза на сериозен исип поврзан со лекување со талидомид не смеат да примаат леналидомид (видете дел 4.4).

#### Нови примарни малигни заболувања

Во клинички испитувања на претходно лекувани пациенти со миелом кои примиле леналидомид/дексаметазон во споредба со контролни групи, од кои повеќето имале карцином на базални или плочести клетки на кожата.

#### Акутна миелоидна леукемија

##### - Мултиплен миелом

Во клиничките испитувања на новодијагностициран мултиплен миелом кај пациенти кои примале леналидомид во комбинација со мелфалан или непосредно по висока доза на мелфалан и трансплантација на автологни матични клетки (видете дел 4.4) биле забележани случаи на акутна миелоидна леукемија (AML). Забележаниот пораст не е пријавен во клиничките студии на новодијагностициран мултиплен миелом кај пациенти кои примале леналидомид во комбинација со ниска доза на дексаметазон, во споредба со талидомид во комбинација со мелфалан и преднизон.

##### - Миелодиспластични синдроми

Почетните променливи кои вклучуваат комплексна цитогенетика и мутација TP53 се поврзани со прогресија на болеста до AML кај пациенти кои се зависни од трансфузија и имаат делеција на 5q (видете дел 4.4). Процентот 2-годишен кумулативен ризик од прогресија на болеста до AML изнесувал 13,8% кај пациенти со изолирана делеција на 5q споредено со 17,3% кај пациенти со делеција на 5q и една дополнителна цитогенетска аномалија и 38,6% кај пациенти со комплексен кариотип.

Во пост-хок? анализа на клиничко испитување на леналидомид кај пациенти со миелодиспластичен синдром, проценетата 2-годишна стапка на прогресија до AML изнесувала 27,5% кај пациенти со позитивен IHC-p53 и 3,6% кај пациенти со негативен IHC-p53 ( $p = 0,0038$ ). Кај пациенти со позитивен наод за IHC-p53, забележана е пониска стапка на напредување на болеста до AML помеѓу пациенти кај кои е постигнат одговор во однос на независнот од трансфузија (11,1%) во споредба со оние кај кои не бил постигнат одговор (34,8%).

#### Нарушувања на хепаталната функција

По ставање на лекот во промет, забележани се следните несакани дејства (непозната зачестеност): акутна хепатална инсуфициенција и холестаза (двете со можен летален исход), токсичен хепатитис, цитолитичен хепатитис, мешан цитолитичен/холестатски хепатитис.

#### Рабдомиолиза



Забележани се ретки случаи на рабдомиолиза, некои од нив се случиле кога ленолидамид бил применуван со статин.

#### Нарушувања на функцијата на тироидната жлезда

Пријавени се случаи на хипотироидизам и случаи на хипертироидизам (видете дел 4.4 „Нарушувања на функција на тироидната жлезда“).

#### Реакција на разгорување на тумор и синдром на лиза на тумор

Во студијата MCL-002, реакција на разгорување на тумор се јавила кај приближно 10% од пациентите на терапија со леналидомид во споредба со 0% од пациентите во контролната група. Повеќето настани се случиле во првиот циклус и сите биле оценети како настани поврзани со лекувањето, а повеќето биле од степен 1 или 2. Ризикот од реакцијата на разгорување на тумор може да постои кај пациенти со висок меѓународен прогностички индекс за лимфома на *plastenih stanica*?? (MIPI) при поставување на дијагнозата или со голема туморска маса (најмалку една лезија со најдолг дијаметар  $\geq 7$  cm) на почетокот. Во испитувањето MCL-002, синдромот на лиза на тумор бил забележан кај по еден пациент во двете лекувани групи. Во дополнителна клиничка студија MCL-001, реакцијата на разгорување на тумор се јавила кај околу 10% од испитаниците; сите регистрирани случаи биле со степен на сериозност 1 или 2 и за сите било проценето дека се поврзани со лекувањето. Повеќето настани се случиле во првиот циклус на лекувањето. Во студијата MCL-001 не биле забележани случаи на синдром на лиза на тумор (видете дел 4.4).

Во студијата NHL-007, реакција на разгорување на тумор била пријавена кај 19/146 (13,0%) од пациентите во групата со леналидомид/ритуксимаб наспроти 1/148 (0,7%) од пациентите во групата со плацебо/ритуксимаб. Повеќето реакции на разгорување на тумор (18 од 19) кои биле пријавени кај групата со леналидомид/ритуксимаб се јавиле за време на првите два циклуси од терапијата. Кај еден пациент со фоликуларен лимфом во групата со леналидомид/ритуксимаб се јавила реакција на разгорување на тумор од степен 3, додека кај групата со плацебо/ритуксимаб немало такви случаи. Во студијата NHL-008, 7/177 (4,0%) од пациентите со фоликуларен лимфом доживеале реакција на разгорување на тумор (3 пријави биле за степен 1, а 4 пријави биле за степен 2), а 1 пријава се сметала за сериозна.

Во студијата NHL-007, синдромот на лиза на тумор развиле 2 пациенти со фоликуларен лимфом (1,4%) од групата со леналидомид/ритуксимаб и ни еден од пациентите со фоликуларен лимфом од групата со плацебо/ритуксимаб; никој од пациентите немал настан од степен 3 или 4. Во студијата NHL-008, синдром на лиза на тумор се јавил кај 1 пациент со фоликуларен лимфом (0,6%). Овој единствен настан бил идентификуван како сериозна реакција од степен 3. Ни еден пациент од испитувањето NHL-007 не требало да го прекине лекувањето со леналидомид/ритуксимаб заради појава на реакција на разгорување на тумор или синдром на лиза на тумор.

#### Гастроинтестинални нарушувања

Гастроинтестинални перфорации биле забележани за време на лекувањето со леналидомид. Гастроинтестиналните перфорации може да доведат до септични компликации и носат ризик од летален исход.



## Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

## **4.9 Предозирање**

Не постои специфично искуство во лекување на пациенти во случај на предозирање со леналидомид, иако во испитувањата на опсегот на дози, некои пациенти биле изложени на дози до 150 mg, а во испитувањата на единечни дози, некои пациенти биле изложени на дози до 400 mg. Главната токсичност која ја ограничувала дозата во тие испитувања била во основа хематолошка. Во случај на предозирање се препорачува супортивно лекување.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамски својства**

Фармакотерапевтска група: други имуносупресиви.  
АТС код: L04AX04.

#### Механизам на дејство

Леналидомидот директно се врзува за цереблон, компонента на ензимскиот комплекс кулин-RING E3 убиквитин лигаза што ги вклучува протеин 1 (DDB1) кој се врзува за оштетеното место на деоксирибонуклеинската киселина (DNK), кулин 4 (CUL4) и регулатор на кулин 1 (Roc1). Во хематопоетските клетки, леналидомид врзувајќи се за цереблон ги регрутира протеинските супстрати *Aiolos* и *Ikaros*, лимфоцитни транскрипциски фактори, што води до нивна убиквитинизација и последователна деградација, а доведува до директни цитотоксични и имуномодулаторни ефекти.

Поточно, леналидомидот ја инхибира пролиферацијата и ја поттикнува апоптозата на одредени хематопоетски клетки на туморот (вклучувајќи плазматски туморски клетки на мултипен миелом, туморски клетки на фоликуларен лимфом и оние со делеција на хромозомот 5), го индуцира Т-клеточниот имунитет и клетки природни убијци (NK) и го зголемува бројот на NK клетките, Т-клетките и NK Т-клетките. При миелодиспластични синдроми со делеција (5q), леналидомидот селективно го инхибира абнормалниот клон преку зголемување на апоптозата на клетките со делеција (5q).

Комбинацијата на леналидомид и ритуксимаб ја зголемува клеточната токсичност зависна од антитела (англ. *antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC*) и директната апоптоза на туморски клетки на фоликуларен лимфом.

Механизмот на дејствување на леналидомидот вклучува и дополнителни дејства како антиангиогени и проеритропоетски својства.

Леналидомид ја инхибира ангиогенезата со блокирање на миграцијата и адхезијата на ендотелните клетки и создавањето на микроциркулација, го зголемува создавањето на фетален хемоглобин преку хематопоетските



матични клетки CD34+ и го инхибира создавањето на проинфламаторни цитокини (на пример, TNF- $\alpha$  и IL-6) во моноцитите.

#### Клиничка ефикасност и безбедност

Безбедноста и ефикасноста на леналидомидот се утврдени во шест клинички студии од фаза III кај новодијагностициран мултипен миелом, две клинички студии од фаза III кај релапс на рефракторен мултипен миелом, една фаза III студија и една фаза II студија кај миелодиспластични синдроми и една фаза III студија и една фаза IIIb студија кај iNHL, како што е опишано подолу.

#### Новодијагностициран мултипен миелом

- Терапија за одржување со леналидомид кај пациенти подложени на трансплантација на автологни матични клетки

Ефикасноста и безбедноста на терапијата за одржување со леналидомид биле проценети во две мултицентрични рандомизирани, двојно слепи, плацебо-контролирани испитувања од фаза III со две паралелни групи на пациенти: CALGB 100104 и IFM 2005-02.

#### CALGB 100104

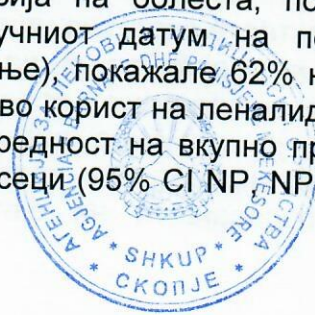
Пациентите погодни за испитувањето биле оние на возраст помеѓу 18 и 70 години со активен мултипен миелом за кој е потребно лекување и без прогресија по почетната терапија.

Во рок од 90 до 100 дена по трансплантацијата на автологни матични клетки, пациентите биле рандомизирани во однос 1:1 во групи кои како терапија за одржување примале или леналидомид или плацебо. Дозата за одржување изнесувала 10 mg еднаш дневно од ден 1 до ден 28 во повторливи 28-дневни циклуси (со зголемување до 15 mg еднаш дневно после 3 месеци ако не постоела токсичност што ја ограничува дозата), а лекувањето траело без прекин сè до прогресија на болеста.

Во испитувањето, мерка на примарен исход на ефикасност било преживување без прогресија на болеста (англ. *Progression-free survival*) од рандомизацијата до датумот на прогресија на болеста или смрт, зависно што се случило прво; испитувањето не овозможило исход на вкупно преживување. Вкупно 460 пациенти биле рандомизирани: 231 пациент во групата со леналидомид и 229 пациенти во групата со плацебо. Демографските податоци и карактеристиките на пациентот поврзани со болеста биле избалансирани во двете групи.

Испитувањето било незаслепено по препорака на Комисијата за следење на податоците (англ. *Data Monitoring Committee*) по преминување на прагот за претходно планирана привремена анализа на преживување без прогресија на болеста. По откривање на слепиот код на испитување, пациентите во групата со плацебо можеле да преминат во групата со леналидомид пред прогресија на болеста.

Резултатите од преживувањето без прогресија на болеста, по претходно планираната привремена анализа до заклучниот датум на податоци 17 декември 2009 година (15,5 месеци на следење), покажале 62% намалување на ризикот од прогресија на болеста или смрт во корист на леналидомид (HR = 0,38; 95% CI 0,27; 0,54;  $p < 0,001$ ). Средната вредност на вкупно преживување без прогресија на болеста изнесувало 33,9 месеци (95% CI NP, NP) во групата



на леналидомид наспроти 19,0 месеци (95% CI 16,2; 25,6) во групата на плацебо.

Придобивка во смисла на преживување без прогресија на болеста била забележана во подгрупата на пациенти со целосен одговор и во подгрупата на пациенти кои не постигнале целосен одговор.

Резултатите од испитувањето, прекинато на 1 февруари 2016 година, се прикажани во табела 6.

**Табела 6: Збирен приказ на вкупните податоци за ефективност**

	Леналидомид (N = 231)	Плацебо (N = 229)
<b>PFS според процената на испитувачот</b>		
Средно време <sup>a</sup> на PFS, месеци (95% CI) <sup>b</sup>	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-вредност	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
<b>PFS2<sup>e</sup></b>		
Средно време <sup>a</sup> на PFS2, месеци (95% CI) <sup>b</sup>	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-вредност <sup>d</sup>	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	
<b>Вкупно преживување</b>		
Средно време <sup>a</sup> на OS, месеци (95% CI) <sup>b</sup>	111,0 (101,8; NP)	84,2 (71,0; 102,7)
Стапка на преживување за 8 година, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-вредност <sup>d</sup>	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
<b>Следење</b>		
Средно време <sup>f</sup> (min, max), месеци: сите преживевани пациенти	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

CI = интервал на доверба; HR = сооднос на ризик; max = максимум; min = минимум; NP = не е проценето; OS = вкупно преживување;

PFS = преживување без прогресија на болеста;

<sup>a</sup> Средната вредност се темели на процената според Каплан-Мејер (англ. *Kaplan-Meier*).

<sup>b</sup> 95% CI интервал на сигурност околу средната вредност.

<sup>c</sup> Според моделот на Кокс (англ. *Cox*) за пропорционални опасности со кои се споредуваат функциите на опасност поврзани со наведените терапевтски групи.

<sup>d</sup> p-вредноста се темели на негрупираниот *log-rang* тест за разликата помеѓу Каплан-Мејер кривите на наведените терапевтски групи.

<sup>e</sup> Истражувачки исход (PFS2). Леналидомид, кој го примиле пациенти од групата кои преминале во групата со леналидомид пред прогресија на болеста, по откривање на слепиот код на испитувањето не се сметал за терапија од втора линија.

<sup>f</sup> Средната вредност се однесува на времетраењето на следење по трансплантација на автологни матични клетки кај сите преживевани испитаници. Податоците се заклучени на 17 декември 2009 и 1 февруари 2016 година.

IFM 2005-02

Пациенти, погодни за испитување биле оние на возраст < 65 години во време на поставување на дијагнозата, кои биле подложени на трансплантација на



автологни матични клетки и постигнале барем стабилен одговор за време на хематолошкото опоравување. Пациентите биле рандомизирани во сооднос од 1:1 во групи во кои како терапија за одржување примале или леналидомид или плацебо (10 mg еднаш дневно, од ден 1 до ден 21 од 28-дневен циклус со зголемување до 15 mg еднаш дневно по 3 месеци ако не постоела токсичност која ја ограничува дозата), по 2 циклуса на консолидација на леналидомид (25 mg/ден, од ден 1 до ден 21 од 28-дневен циклус). Лекувањето траело без прекин до прогресија на болеста.

Примарниот исход бил PFS, дефиниран како време од рандомизација до датумот на прогресија на болеста или смрт, зависно што се случило прво; испитувањето не овозможило исход на вкупно преживување. Вкупно биле рандомизирани 614 пациенти: 307 пациенти во групата со леналидомид и 307 пациенти во групата со плацебо.

Бил откриен слепиот код на испитувањето на препорака на Комисијата за следење на податоци (англ. *Data Monitoring Committee*) по преминување на прагот за претходно планирана привремена анализа на преживување без прогресија на болеста. По откривањето на слепиот код на испитувањето, пациентите во групата на плацебо не преминале во групата на леналидомид пред прогресија на болеста. Групата на леналидомид го прекинала испитувањето, како проактивна мерка за безбедност, по забележување на нерамнотежа во однос на другите примарни малигни заболувања (видете дел 4.4).

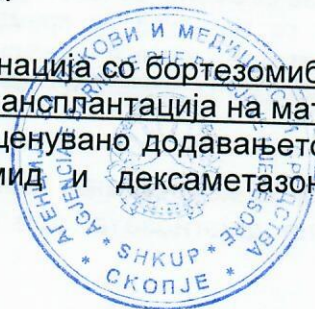
Резултатите од PFS при откривање на слепиот код на испитувањето, по претходно планираната привремена анализа, до заклучниот датум на податоци 7 јули 2010 година (следење во траење од 31,4 месеци) покажале намален ризик од прогресија на болеста или смрт од 48% во корист на леналидомид (HR = 0,52; 95% CI 0,41; 0,66;  $p < 0,001$ ). Средната вредност на PFS била 40,1 месеци (95% CI 35,7; 42,4) во групата со леналидомид наспроти 22,8 месеци (95% CI 20,7; 27,4) во групата со плацебо.

Придобивката во смисла на преживување без напредување на болеста била помала во подгрупата на пациенти со целосен одговор отколку во групата на пациенти кои не постигнале целосен одговор.

Ажурираниот PFS, до заклучниот датум на податоци 1 февруари 2016. (96,7 месеци на следење) и понатаму покажува вредност за PFS: HR = 0,54 (95% CI 0,47; 0,68;  $p < 0,001$ ). Средното време на PFS изнесувало 46,3 месеци (40,4; 56,6) во групата со леналидомид наспроти 23,8 месеци (95% CI 21,2; 27,3) во групата со плацебо. За PFS2, забележаниот HR бил 0,80 (95% CI 0,66; 0,98;  $p = 0,026$ ) за леналидомид наспроти плацебо. Средното време на вкупниот PFS2 изнесувало 69,9 месеци (95% CI 58,1; 80,0) во групата со леналидомид наспроти 58,4 месеци (95% CI 51,1; 65,0) во групата со плацебо. За OS, забележаниот HR изнесувал 0,90: (95% CI 0,72; 1,13;  $p = 0,355$ ) за леналидомид наспроти плацебо. Средното вкупно време на преживување изнесувало 105,9 месеци (95% CI 88,8; NP) во групата со леналидомид наспроти 88,1 месеци (95% CI 80,7; 108,4) во групата со плацебо.

- Примена на леналидомид во комбинација со бортезомиб и дексаметазон кај пациенти кои не се погодни за трансплантација на матични клетки

Во испитувањето SWOG S0777 било проценувано додавањето на бортезомиб на основното лекување со леналидомид и дексаметазон како почетно



лекување, проследено со продолжен Rd сè до прогресија на болеста, кај пациенти со претходно нелекуван мултипен миелом кои се непогодни за трансплантација или се погодни за трансплантација, но не планираат веднаш да ја направат трансплантацијата на матични клетки.

Пациентите во групата со леналидомид, бортезомиб и дексаметазон (RVd) перорално земале по 25 mg/ден леналидомид од ден 1 до ден 14, интравенски земале по 1,3 mg/m<sup>2</sup> бортезомиб на ден 1, 4, 8 и 11 и перорално земале по 20 mg/ден дексаметазон на ден 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 од повторлив 21-дневен циклус до најмногу осум 21-дневни циклуси (24 недели). Пациентите во групата со леналидомид и дексаметазон (Rd) перорално земале по 25 mg/ден леналидомид од ден 1 до ден 21 и перорално земале по 40 mg/ден дексаметазон на ден 1, 8, 15 и 22 од повторлив 28-дневен циклус до најмногу шест 28-дневни циклуси (24 недели). Пациентите од двете групи продолжиле со земање Rd: перорален леналидомид во доза од 25 mg/ден од ден 1 до ден 21 и перорален дексаметазон во доза од 40 mg/ден на ден 1, 8, 15 и 22 од повторлив 28-дневен циклус. Лекувањето било продолжено сè до прогресија на болеста.

Во испитувањето, мерка на примарна ефикасност било преживување без прогресија на болеста (PFS). Вкупно 523 пациенти биле внесени во испитувањето, од кои 263 пациенти биле рандомизирани во RVd, а 260 биле рандомизирани во Rd. Демографијата и почетните податоци за пациентите поврзани со болеста биле избалансирани помеѓу групите.

Резултатите од PFS, обработени од IRAC (англ. *Independent Response Adjudication Committee*) за време на примарната анализа, до заклучниот датум 5 ноември 2015 (следење од 50,6 месеци) покажало намалување на ризикот од прогресија на болеста или смрт од 24% во полза на RVd (HR=0,76; 95% CI 0,61-0,94; p=0,010). Средниот вкупен PFS бил 42,5 месеци (95% CI 34,0-54,8) во RVd групата наспроти 29,9 месеци (95% CI 25,6- 38,2) во Rd групата. Била забележана придобивка независно од погодноста за трансплантација на матични клетки.

Резултатите од испитувањето, со заклучен датум 1 декември 2016, каде средното време на следење за сите преживевани испитаници било 69,0 месеци, се прикажани во табела 7. Била забележана придобивка во полза на RVd независно од погодноста за трансплантација на матични клетки.

**Табела 7. Збирен приказ на вкупни податоци за ефикасност**

	Почетно лекување	
	RVd (3-неделни циклуси x 8) (N=263)	Rd (4-неделни циклуси x 6) (N=260)
<b>PFS- обработени од IRAC (месеци)</b>		
Средно времетраење <sup>a</sup> на PFS, месеци (95% CI) <sup>b</sup>	41,7 (33,1-51,5)	29,7 (24,2-37,8)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-вредност <sup>d</sup>	0,76 (0,62-0,94); 0,010	
<b>Вкупно преживување (месеци)</b>		
Средно времетраење <sup>a</sup> на OS, месеци (95% CI) <sup>b</sup>	89,1 (76,1-NE)	67,2 (58,4-90,8)

HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-вредност <sup>d</sup>	0,72 (0,56-0,94); 0,013	
<b>Одговор n (%)</b>		
Вкупен одговор: CR, VGPR, или PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
<b>Следење (месеци)</b>		
Средно <sup>e</sup> (min, max): сите пациенти	61,6 (0,2-99,4)	59,4 (0,4-99,1)

CI = интервал на доверба (англ. *confidence interval*); HR = сооднос на опасност (англ. *hazard ratio*);

max = максимум; min = минимум; NE = не може да се процени (англ. *not estimable*); OS = вкупно преживување (англ. *overall survival*); PFS = преживување без прогресија на болеста (англ. *progression-free survival*);

<sup>a</sup> Средното време се темели на процената според Каплан Мејер (англ. *Kaplan-Meier*)

<sup>b</sup> 95% CI интервал на доверба околу средното време.

<sup>c</sup> Според моделот на Кокс (англ. *Cox*) за пропорционални опасности со кои се споредуваат функциите на опасноста поврзана со наведените терапевтски групи (RVd:Rd).

<sup>d</sup> p-вредноста се темели на негрупиран *log-rang* тест.

<sup>e</sup> Средното време на следење е пресметано од датумот на рандомизација.

Заклучна дата = 1 дек. 2016

Ажурирани OS резултати со заклучна дата на 1 мај 2018 (84,2 месеци просечно следење за преживеани испитаници) продолжуваат да покажуваат OS предност во прилог на RVd: HR=0,73 (95% CI 0,57-0,94; p=0,014). Соодносот на живи испитаници после 7 години бил 54,7% во RVd групата наспроти 44,7% во Rd групата.

- Примена на леналидомид во комбинација со дексаметазон кај пациенти кои не биле погодни за трансплантација на матични клетки

Сигурноста и ефикасноста на леналидомид била проценета во мултицентрично, рандомизирано, отворено испитување од фаза III (MM-020) кај 3 групи на пациенти кои биле на возраст од најмалку 65 години или постари, а ако биле помлади од 65 години, тогаш не биле кандидати за трансплантација на матични клетки бидејќи ја одбиле трансплантацијата на матични клетки или таа не им била достапна заради цената или од други причини. Во испитувањето (MM-020) биле споредувани леналидомид и дексаметазон (Rd) давани во текот на 2 периоди со различно траење (т.е до прогресија на болеста [група Rd] или до осумнаесет 28-дневни циклуси [72 недели, група Rd18]) со мелфалан, преднизон и талидомид (MPT) давани во најмногу дванаесет 42-дневни циклуси (72 недели). Пациентите биле рандомизирани (1:1:1) во 1 од 3 терапевтски групи. При рандомизација, пациентите биле распоредени според возраста ( $\leq 75$  наспроти  $>75$  години), стадиум на болеста (ISS стадиум I и II наспроти стадиум III) и според земјата.

Пациентите во групите Rd и Rd18 земале леналидомид 25 mg еднаш дневно од ден 1 до ден 21 во 28-дневни циклуси според планот на испитувањето. Дексаметазон од 40 mg бил дозиран еднаш дневно на ден 1, 8, 15 и 22 од секој 28-дневен циклус. Почетната доза и режим за Rd и Rd18 биле прилагодени според возраста и реналната функција (видете дел 4.2). Пациенти на возраст поголема од 75 години примале дексаметазон во доза од 20 mg еднаш дневно на ден 1, 8, 15 и 22 од секој 28-дневен циклус. Во текот на испитувањето, сите

пациенти примале профилактична антикоагулантна терапија (хепарин со ниска молекуларна тежина, варфарин, хепарин, ниска доза на аспирин). Во испитувањето, примарен исход според кој се мерела ефикасност бил преживување без прогресија на болеста (англ. *progression-free survival, PFS*). Во испитувањето биле вклучени вкупно 1623 пациенти, од кои 535 пациенти биле рандомизирани во Rd, 541 пациент биле рандомизирани во Rd18, а 547 пациенти биле рандомизирани во MPT. Демографските податоци и карактеристиките на пациентот поврзани со болеста пред испитувањето биле добро изедначени во сите 3 групи. Севокупно, испитаниците имале напреден степен на болеста: од вкупната популација во испитувањето 41% имале ISS стадиум III, 9% имале тешка ренална инсуфициенција (клиренс на креатинин [CLCr] < 30 mL/min). Средната возраст во 3-те групи изнесувала 73 години. Во табела 8 се прикажани податоци за PFS, PFS2 и вкупно преживување (OS), до заклучниот датум 3 март 2014, добиени во обновена анализа во која средното време на следење за сите преживевани испитаници било 45,5 месеци.

**Табела 8. Збирен приказ на вкупни податоци за ефикасност**

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
<b>PFS според процената на испитувачот (месеци)</b>			
Средно времетраење <sup>a</sup> на PFS, месеци (95% CI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-вредност <sup>d</sup>		0,69 (0,59; 0,80); < 0,001	
Rd vs MPT		0,71 (0,61; 0,83); < 0,001	
Rd vs Rd18		0,99 (0,86; 1,14); 0,866	
Rd18 vs MPT			
<b>PFS2<sup>e</sup> - (месеци)</b>			
Средно времетраење на PFS2, месеци (95% CI) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-вредност <sup>d</sup>		0,74 (0,63; 0,86); < 0,001	
Rd vs MPT		0,92 (0,78; 1,08); 0,316	
Rd vs Rd18		0,80 (0,69; 0,93); 0,004	
Rd18 vs MPT			
<b>Вкупно преживување (месеци)</b>			
Средно време на OS, месеци (95% CI) <sup>b</sup>	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] <sup>c</sup> ; p-вредност <sup>d</sup>		0,75 (0,62; 0,90); 0,002	
Rd vs MPT		0,91 (0,75; 1,09); 0,305	
Rd vs Rd18		0,83 (0,69; 0,99); 0,034	
Rd18 vs MPT			
<b>Следење (месеци)</b>			
Средна вредност <sup>f</sup> (min, maks): **сите	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Одговор на миелом<sup>g</sup> n (%)</b>			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Вкупен одговор: CR, VGPR, или PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
<b>Траење на одговорот (месеци)<sup>h</sup></b>			

Средно време <sup>a</sup> (95% CI) <sup>b</sup>	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)
---	-------------------	-------------------	-------------------

AMT = терапија против миелом (англ. *antimyeloma therapy*); CI = интервал на доверба (англ. *confidence interval*); CR = целосен одговор (англ. *complete response*); d = ниска доза на дерксаметазон (англ. *low-dose dexamethasone*); HR = сооднос на опасност (англ. *hazard ratio*); IMWG = меѓународна работна група за миелом (англ. *International Myeloma Working Group*); IRAC = независна комисија за стручна процена на одговорот, (англ. *Independent Response Adjudication Committee*); M = мелфалан; max = максимум; min = минимум; NE = не може да се процени (англ. *not estimable*); OS = вкупно преживување (англ. *overall survival*); P = преднизон; PFS = преживување без прогресија на болеста (англ. *progression-free survival*); PR = делумен одговор (англ. *partial response*); R = леналидомид; Rd = Rd даван до документирана прогресивна болест; Rd 18 = Rd даван 18 циклуси или помалку; SE = стандардна грешка (англ. *standard error*); T = талидомид; VGPR = многу добар делумен одговор (англ. *very good partial response*); vs = наспроти (англ. *versus*)

<sup>a</sup> Средното време се темели на процената според Каплан Мејер (англ. *Kaplan-Meier*)

<sup>b</sup> 95% CI интервал на доверба околу средното време.

<sup>c</sup> Според моделот на Кокс за пропорционални опасности со кои се споредуваат функциите на опасноста поврзана со наведените терапевтски групи.

<sup>d</sup> p-вредноста се темели на негрупиран *log-rang* тест за разликата помеѓу Каплан-Мејер кривите на наведените терапевтски групи.

<sup>e</sup> Истражувачки исход (PFS2)

<sup>f</sup> Средната вредност е статистичка мерка без прилагодувања за цензура.

<sup>g</sup> Најдобро проценет одговор во текот на фазата на лекување во испитувањето (за дефиниција на секоја категорија на одговор заклучниот датум на податоци бил 24 мај 2013).

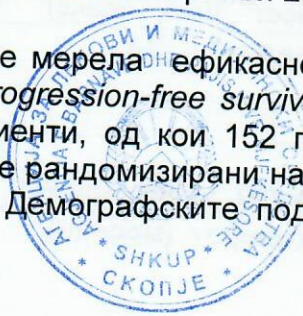
<sup>h</sup> Податоци заклучени на 24 мај 2013.

- Леналидомид во комбинација со мелфалан и преднизон, по што следи терапија за одржување кај пациенти кои не се погодни за трансплантација

Безбедноста и ефикасноста на леналидомид е проценета во мултицентрично, рандомизирано, двојно слепо испитување од фаза III (MM-015) кај 3 групи пациенти на возраст од 65 години или постари, кои имале серумски креатинин < 2,5 mg/dL. Во испитувањето била споредувана терапијата со леналидомид во комбинација со мелфалан и преднизон (MPR), со или без терапија за одржување со леналидомид до прогресија на болеста, со терапијата со мелфалан и преднизон во тек на најмногу 9 циклуси. Пациентите биле рандомизирани во сооднос 1:1:1 во една од 3-те терапевтски групи. Пациентите биле распоредени според возраст ( $\leq 75$  наспроти  $> 75$  години) и стадиум на болеста (ISS; степени I и II наспроти степен III).

Ова испитување ја истражувало примената на комбинирана терапија MPR (мелфалан 0,18 mg/kg перорално од ден 1 до ден 4 во повторливи 28-дневни циклуси; преднизон 2 mg/kg перорално од ден 1 до ден 4 во повторливи 28-дневни циклуси; и леналидомид 10 mg на ден, перорално од ден 1 до ден 21 во повторливи 28-дневни циклуси) како воведна терапија, до 9 циклуси. Пациентите кои завршиле 9 циклуси или не можеле да завршат 9 циклуси заради неподнесување, продолжиле со терапијата за одржување почнувајќи со леналидомид од 10 mg перорално од ден 1 до ден 21 во повторливи 28-дневни циклуси до прогресија на болеста.

Во испитувањето, примарниот исход според кој се мерела ефикасноста бил преживување без прогресија на болеста (англ. *progression-free survival, PFS*). Во испитувањето биле вклучени вкупно 459 пациенти, од кои 152 пациенти биле рандомизирани на MPR+R, 153 пациенти биле рандомизирани на MPR+r, а 154 пациенти биле рандомизирани на MPr+r. Демографските податоци и



карактеристики на пациентот поврзани со болеста пред испитувањето биле добро изедначени во сите 3 групи; особено, околу 50% од пациентите вклучени во секоја група ги имале следните карактеристики: ISS стадиум III и клиренс на креатинин < 60 mL/min. Средната возраст била 71 година во групите MPR+R и MPR+p и 72 години во групата MPp+p.

Во табела 9 се прикажани податоци од испитувањето во кое биле анализирани податоци за PFS, PFS2 и OS до заклучниот датум на податоци во април 2013, каде средното време на следење за сите преживевани испитаници изнесувало 62,4 месеци.

**Табела 9. Збирен преглед на вкупни податоци за ефикасност**

	<b>MPR+R (N = 152)</b>	<b>MPR+p (N = 153)</b>	<b>MPp +p (N = 154)</b>
<b>PFS според процената на испитувачот (месеци)</b>			
Средно времетраење <sup>3</sup> на PFS, месеци (95% CI)	27,4 (21,3, 35,0)	14,3 (13,2, 15,7)	13,1 (12,0, 14,8)
HR [95% CI]; p-вредност			
MPR+R vs MPp+p		0,37 (0,27, 0,50); <0,001	
MPR+R vs MPR+p		0,47 (0,35, 0,65); <0,001	
MPR+p vs MPp +p		0,78 (0,60, 1,01); 0,059	
<b>PFS2 - (месеци)</b> <sup>0</sup>			
Средно времетраење <sup>a</sup> на PFS2, месеци (95% CI)	39,7 (29,2, 48,4)	27,8 (23,1, 33,1)	28,8 (24,3, 33,8)
HR [95% CI]; p-вредност			
MPR+R vs MPp+p		0,70 (0,54, 0,92); 0,009	
MPR+R vs MPR+p		0,77 (0,59, 1,02); 0,065	
MPR+p vs MPp +p		0,92 (0,71, 1,19); 0,051	
<b>Вкупно преживување (месеци)</b>			
Средно време <sup>a</sup> на OS, месеци (95% CI)	55,9 (49,1, 67,5)	51,9 (43,1, 60,6)	53,9 (47,3, 64,2)
HR [95% CI]; p-вредност			
MPR+R vs MPp+p		0,95 (0,70, 1,29); 0,736	
MPR+R vs MPR+p		0,88 (0,65, 1,20); 0,43	
MPR+p vs MPp +p		1,07 (0,79, 1,45); 0,67	
<b>Следење (месеци)</b>			
Средна вредност (min.; max): сите пациенти	48,4 (0,8, 73,8)	46,3 (0,5, 71,9)	50,4 (0,5, 73,3)
<b>Одговор на миелом според процената на испитувачот п</b>			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Стабилна болест (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Одговорот не може да се процени (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Траење на одговорот (CR+PR) според процената на испитувачот (месеци)</b>			
Средна вредност <sup>a</sup> (95% CI)	26,5 (19,4, 35,8)	12,4 (11,2, 13,9)	12,0 (9,4, 14,5)



CI = интервал на доверба; CR = целосен одговор; HR = сооднос на опасност; M = мелфалан; NE = неможе да се процени; OS = вкупно преживување; p = плацебо; P = преднизон; PD = прогресивна болест (англ. *progressive disease*); PR = делумен одговор; R = леналидомид; SD = стабилна болест (англ. *stable disease*); VGPR = многу добар делумен одговор.

<sup>a</sup> Средната вредност се темели на процената според Каплан-Мејер (англ. *Kaplan-Meier*)

<sup>o</sup> PFS2 (истражувачки исход) е дефиниран за сите пациенти (ITT) како време од рандомизација до почетокот на 3-та линија на терапија против миелом (AMT) или до смрт кај сите рандомизирани пациенти.

### *Дополнителни помошни испитувања на новодијагностициран мултипен миелом*

Отворено, рандомизирано, мултицентрично испитување од фаза III (ECOG E4A03) било спроведено кај 445 пациенти со новодијагностициран мултипен миелом; 222 пациенти биле рандомизирани во групата која примала леналидомид/ниска доза на дексаметазон, а 223 пациенти биле рандомизирани во групата која примала леналидомид/стандардна доза на дексаметазон. Пациентите рандомизирани во групата на леналидомид/стандардна доза на дексаметазон примале леналидомид во доза од 25 mg на ден од ден 1 до ден 21 од секои 28 дена и дексаметазон во доза од 40 mg на ден од ден 1 до ден 4, од ден 9 до ден 12 и од ден 17 до ден 20 од секои 28 дена во првите четири циклуси. Пациентите рандомизирани во групата која примала леналидомид/ниска доза на дексаметазон примале леналидомид во доза од 25 mg на ден од ден 1 до ден 21 од секои 28 дена и ниска доза на дексаметазон 40 mg на ден 1, 8, 15 и 22 од секои 28 дена. Во групата на леналидомид/ниска доза на дексаметазон, 20 пациенти (9,1%) имале барем еден прекин на дозата во споредба со 65 пациенти (29,3%) во групата на леналидомид/стандардна доза на дексаметазон.

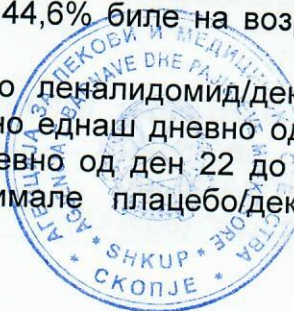
Во пост-хок анализа, забележана е пониска смртност во групата која примала леналидомид/ниска доза на дексаметазон од 6,8% (15/220) во споредба со групата која примала леналидомид/стандардна доза на дексаметазон од 19,3% (43/223) во популацијата на пациенти со новодијагностициран мултипен миелом, со средна вредност на следење од 72,3 недели.

Меѓутоа, со подолго следење било забележано дека разликата во вкупното преживување во корист на леналидомид/ниски дози на дексаметазон покажува тенденција на намалување.

### *Мултипен миелом со најмалку една претходна терапија*

Ефикасноста и безбедноста на леналидомид биле проценети во две мултицентрични, рандомизирани, двојно слепи, плацебо-контролирани испитувања од фаза III во паралелни групи (MM-009 и MM-010) лекувани со леналидомид и дексаметазон наспроти само употреба на дексаметазон кај претходно лекувани пациенти со мултипен миелом. Од 353 пациенти во испитувањето MM-009 и MM-010, кои примале леналидомид/дексаметазон, 45,6% биле на возраст од 65 години или постари. Од 704 пациенти кои биле проценети во испитувањето MM-009 и MM-010, 44,6% биле на возраст од 65 години или постари.

Во двете испитувања, пациентите лекувани со леналидомид/дексаметазон (лен/декс) земале 25 mg леналидомид перорално еднаш дневно од ден 1 до ден 21 и соодветна капсула плацебо еднаш дневно од ден 22 до ден 28 во секој 28-дневен циклус. Пациентите кои примале плацебо/дексаметазон



(плацебо/декс) земале една капсула плацебо од ден 1 до ден 28 во секој 28-дневен циклус. Во текот на првите 4 циклуси на лекување, пациентите во двете групи на лекување земале 40 mg дексаметазон перорално еднаш дневно од ден 1 до ден 4, од ден 9 до ден 12 и од ден 17 до ден 20 во секој 28-дневен циклус. По првите 4 циклуси на терапија, дозата на дексаметазон била намалена на 40 mg перорално еднаш дневно од ден 1 до ден 4 во секој 28-дневен циклус на лекување. Во двете испитувања, лекувањето требало да продолжи до прогресија на болеста. Во двете испитувања биле дозволени прилагодувања на дозата според клинички и лабораториски наоди.

Примарен исход во двете испитувања било времето до прогресија на болеста. Вкупно 353 пациенти биле проценети во испитувањето MM-009; 177 во групата која примала лен./декс. и 176 во групата која примала плацебо/декс. и вкупно 351 пациент во испитувањето MM-010; 176 во групата која примала лен./декс. и 175 во групата која примала плацебо/декс.

Во двете испитувања, почетните демографски карактеристики и карактеристиките поврзани со болеста биле споредливи помеѓу групите кои примале лен./декс. и плацебо/декс. Двете популации на пациенти имале средна возраст од 63 години со споредлив сооднос на мажи и жени. Статусот на функционална состојба според скалата ECOG бил споредлив помеѓу двете групи како и бројот и видот на претходните терапии.

Претходно планираните меѓувремени анализи за двете испитувања покажале дека комбинацијата лен./декс. е статистички значително посупериорна ( $p < 0,00001$ ) во однос на дексаметазон за примарниот исход, времето до прогресија на болеста (средно време на следење во траење од 98 недели). Целосен одговор и вкупна стапка на одговор во групата која примала лен./декс., исто така, биле значително повисоки во двете испитувања отколку во групата која примала плацебо/декс. Резултатите од тие анализи подоцна довеле до откривања на слепиот код во двете испитувања за да се овозможи групата која примала плацебо/декс. да биде лекувана со комбинација лен./декс. Продолжено следење на анализата на ефикасност е спроведено со средно време на следење од 130,7 недели. Во табела 10 се прикажани резултати од анализата на следење на ефикасност за здружените испитувања MM-009 и MM-010.

Во оваа здружена продолжена анализа на следење, средното време до прогресија на болеста изнесувало 60,1 недела (95% CI: 44,3, 73,1) кај пациенти лекувани со комбинација на лен./декс. (N=353) наспроти 20,1 недела (95% CI: 17,7, 20,3) кај пациенти лекувани со плацебо/декс. (N=351). Средното време на преживување без прогресија на болеста изнесувало 48,1 недела (95% CI: 36,4, 62,1) кај пациенти лекувани со комбинација на лен./декс. наспроти 20,0 недели (95% CI: 16,1, 20,1) кај пациенти лекувани со плацебо/декс. Средното траење на лекувањето изнесувало 44,0 недели (мин: 0,1, макс: 254,9) за лен./декс. и 23,1 недела (мин: 0,3, макс: 238,1) за плацебо/декс. Стапката на целосен одговор, делумен одговор и вкупен одговор во групата која примала лен./декс. била, исто така, значајно повисока во двете испитувања отколку во групата која примала плацебо/декс. Меѓутоа, вкупното преживување во продолжена анализа на следење на здружените испитувања изнесувало 164,3 недели (95% CI: 145,1, 192,6) кај пациенти лекувани со комбинацијата лен./декс. наспроти 136,4 недели (95% CI: 113,1, 161,7) кај пациенти лекувани со плацебо/декс. Покрај фактот дека од 351 пациент кои

биле случајно доделени во групата која примала плацебо/декс, 170 примале леналидомид по прогресија на болеста или по откривање на слеп код на испитувањето на здружена анализа на вкупно преживување покажале статистички значајна предност на преживување за лен/декс во споредба со групата која примала плацебо/декс (HR = 0,833, 95% CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

**Табела 10. Збирен преглед на резултати од анализа на ефикасност на датумот на звршување на продолжено следење - здружени испитувања MM-009 и MM-010 (заклучен датум 23 јули 2008 односно 2 март 2008)**

Исход	лен/декс (N=353)	плацебо/декс (N=351)	
<b>Време до настанот</b>			<b>HR [95% CI], p-вредност<sup>a</sup></b>
Време до прогресија на болеста Средно време [95% CI], недели	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Преживување без прогресија на болеста Средно време [95% CI], недели	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Вкупно преживување Средно време [95% CI], недели Едногодишна вкупна стапка на преживување	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
<b>Стапка на одговор</b>			<b>Сооднос на изглед [95% CI], p-вредност<sup>b</sup></b>
Вкупен одговор [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Целосен одговор [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Двостран *log-rang* тест кој ја споредува кривата на преживување помеѓу групите на лекување.  
b: Двостран *hi-квардат* тест со корегирани континуитет.

### Миелодиспластични синдроми

Ефикасноста и безбедноста на леналидомид биле проценети кај пациенти со анемија зависна од трансфузија заради миелодиспластични синдроми со низок или среден ризик-1 асоцирани со цитогенетска абнормалност со делеција на 5q, со или без дополнителни цитогенетски абнормалности, во две главни испитувања: фаза III, мултицентрично, рандомизирано, двојно слепо, плацебо контролирано, тригрупно испитување на две дози на перорален леналидомид (10 mg и 5 mg) наспроти плацебо (MDS-004); и фаза II, мултицентрично, еднотрупно, отворено испитување на леналидомид (10 mg) (MDS-003). Долуприкажаните резултати ги прикажуваат MDS-003 и MDS-004 целните популации (англ. *Intent-to-treat, ITT??*); со резултатите од изолираната потпопулација со делеција (5q) која е, исто така, посебно прикажана. Во MDS-004 испитувањето, во кое 205 пациенти биле подеднакво рандомизирани да земаат леналидомид од 10 mg, 5 mg или плацебо,

примарната анализа на ефикасност се состоела од споредба на појавата на одговор на трансфузиска независност кај групите со 10 mg и 5 mg леналидомид наспроти групата со плацебо (двојно слепа фаза од 16 до 52 недели и отворена фаза до вкупно 156 недели). Пациентите кои после 16 недели не покажале знаци на ниту минимален еритроиден одговор, биле исклучени од лекувањето. Пациентите кои покажале знаци на најмалку минимален еритроиден одговор можеле да продолжат со лекување сè до еритроиден релапс, прогресија на болеста или неприфатлива токсичност. Пациентите кои на почетокот земале плацебо или 5 mg леналидомид и не јавиле ниту минимален еритроиден одговор после 16 недели од лекувањето, можеле да преминат од плацебо на 5 mg леналидомид или да го продолжат лекувањето со леналидомид при повисока доза (од 5 mg на 10 mg).

Во MDS-003 испитувањето, 148 пациенти примиле леналидомид во доза од 10 mg, а примарната анализа на ефикасност се состоела од процена на ефикасноста на лекувањето со леналидомид во подобрување на хематопоезата кај испитаниците со низок или среден ризик-1 за миелодиспластични синдроми.

**Табела 11. Збирен приказ на резултати за ефикасност-испитувања MDS-004 (двојно слепи) и MDS-003, ITT популација**

	MDS-004 N=205			MDS-003 N=148
	10mg <sup>†</sup> N=69	5mg <sup>††</sup> N=69	Плацебо* N=67	10mg N=148
Независни од трансфузија (≥182 дена) <sup>#</sup>	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Независни од трансфузија (≥56дена) <sup>#</sup>	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97(65,5%)
Средно време до независност од трансфузија (недели)	4,6	4,1	0,3	4,1
Средно време на траење на независност од трансфузија (недели)	NR <sup>^</sup>	NR	NR	114,4
Средно зголемување во Hgb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

<sup>†</sup> Испитаници лекувани со леналидомид 10 mg во тек на 21 ден од 28-дневен циклус.

<sup>††</sup> Испитаници лекувани со леналидомид 5 mg во тек на 28 дена од 28-дневен циклус.

\*Повеќето од пациентите на плацебо го прекинале двојно слепото лекување поради недостаток на ефикасност после 16 недели од лекувањето пред да влезат во отворената фаза.

<sup>#</sup> Поврзано со зголемување на Hgb ≥ 1g/dL

<sup>^</sup> Не е постигнато (средната вредност не е постигната)

Во испитувањето MDS-004, значајно поголем дел од пациентите со миелодиспластичен синдром го постигнале примарниот исход за независност од трансфузија (> 182 дена) со леналидомид 10 mg споредено со пациентите кои примале плацебо (55,1% наспроти 6,0%). Меѓу 47-те пациенти со изолирана цитогенетска абнормалност со делеција (5q) лекувани со леналидомид 10 mg, 27 пациенти (57,4%) го постигнале бројот на еритроцити за независност од трансфузија.

Средното време за постигнување на независност од трансфузија било 4,6 недели во групата со леналидомид 10 mg. Средното време на времетраење на независност од трансфузија не било постигнато кај ниту една група, но би требало да надминува 2 години за испитаниците лекувани со леналидомид. Средното покачување на хемоглобинот (Hgb) од почетната вредност изнесувало 6,4 g/dL за групата третирана со 10 mg леналидомид. Дополнителните исходи на испитувањето вклучувале цитогенетски одговор (во групата со 10 mg биле забележани значајни и незначајни цитогенетски одговори кај 30,0% и 24,0% од испитаниците, соодветно), процена на квалитет на живот поврзан со здравјето (англ. *Health Related Quality of Life, HRQoL*) и прогресија до акутна миелоидна леукемија. Резултатите од цитогенетскиот одговор и HRQoL биле соодветни на заклучоците од примарните заклучни точки и биле во полза на лекувањето со леналидомид наспроти плацебо. Во MDS-003, голем дел од пациентите со миелодиспластични синдроми станале независни од трансфузија (>182 дена) со леналидомид 10 mg (58,1%). Средното време за постигнување на независност од трансфузија било 4,1 недели. Средното време на траење на независноста од трансфузија било 114,4 недели. Средното зголемување на хемоглобинот (Hgb) било 5,6 g/dL. Биле забележани значајни и незначајни цитогенетски одговори кај 40,9% и 30,7% од испитаниците, соодветно. Голем дел од испитаниците кои биле дел од MDS-003 (72,9%) и MDS-004 (52,7%) претходно земале други лекови за стимулирање на еритропоезата.

#### Фоликуларен лимфом

##### *AGUMENT – CC-5013-NHL-007*

Ефикасноста и безбедноста на леналидомид во комбинација со ритуксимаб наспроти ритуксимаб со плацебо биле проценети кај пациенти со релапсен/рефракторен iNHL вклучувајќи фоликуларен лимфом (FL) во фаза III, мултицентрично, рандомизирано, двојно слепо контролирано испитување (AGUMENT – CC-5013-NHL-007).

Вкупно 358 пациенти кои биле постари од 18 години со хистолошки потврден лимфом во маргинални зони или фоликуларен лимфом од степен 1, 2 или 3a (CD20+ според проточна цитометрија или хистохемија), според процена на истражувачот или локалниот патолог, биле рандомизирани во 1:1 сооднос. Испитаниците претходно биле лекувани со најмалку едно претходно системско хемотеапевтско лекување, имунотерапија или хемоимунотерапија.

Леналидомидот бил применет перорално во доза од 20 mg еднаш дневно, во тек на првите 21 дена од повторлив 28-дневен циклус, до 12 циклуси или сè до неприфатлива токсичност. Дозата на ритуксимаб била 375 mg/m<sup>2</sup> секоја недела во циклус 1 (ден 1, 8, 15 и 22) и на ден 1 од секој 28-дневен циклус од циклус 2 до циклус 5. Сите пресметки за дозата на ритуксимаб биле според телесната површина (BSA) на пациентот, со примена на вистинската тежина на пациентот.

Почетните демографски и патолошки карактеристики биле слични во двете групи на пациенти.

Примарната цел на испитувањето била да се спореди ефикасноста на леналидомидот во комбинација со ритуксимаб наспроти ритуксимаб со плацебо кај испитаници со релапсен/рефракторен фоликуларен лимфом од



степен 1, 2 или 3a или лимфом во маргинална зона. Ефикасноста на определувањето била проценета според PFS, како примарна мерка за исходот, проценет од IRC со употреба на критериумите на Интернационалната работна група од 2007 (англ. *International Working Group, IWG*), но без томографија со позитронска емисија (англ. *positron emission tomography, PET*).

Секундарните цели на испитувањето биле да се спореди безбедноста на леналидомидот во комбинација со ритуксимаб наспроти ритуксимаб со плацебо. Дополнително, да се спореди ефикасноста на леналидомидот во комбинација со ритуксимаб наспроти ритуксимаб со плацебо со употреба на следните параметри за ефикасност: стапка на вкупен одговор (ORR), стапка на целосен одговор (CR) и траење на одговорот (DoR) според критериумите на IWG 2007 без PET и вкупно преживување (OS).

Резултатите од општата популација, вклучувајќи фоликуларен лимфом и лимфом во маргинална зона, покажале дека при средно време на следење од 28,3 месеци, истражувањето ја постигнало својата примарна цел на PFS со сооднос на опасност (HR) (95% CI) од 0,45 (0,33 - 0,61) p-вредност < 0,0001. Резултатите за ефикасност од популацијата со фоликуларен лимфом се прикажани во Табела 12.

**Табела 12. Збирен приказ на податоците за ефикасност при фоликуларен лимфом испитување - CC-5013-NHL-007**

	Фоликуларен лимфом (N=295)	
	Леналидомид и ритуксимаб (N=147)	Плацебо и ритуксимаб (N=148)
<b>Преживување без прогресија на болеста (PFS) ***</b>		
Средно PFS <sup>a</sup> (95% CI) (месеци)	39,4 (25,1 - NE)	13,8 (11,2 - 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29 - 0,55) <sup>b</sup>	
p-вредност	< 0,0001 <sup>c</sup>	
<b>Објективен одговор<sup>d</sup></b> <b>(CR+PR), n(%)</b> <u>(IRC, 2007 IWGRC)</u> 95% CI <sup>f</sup>	118 (80,3) (72,9 - 86,4)	82 (55,4) (47,0 - 63,6)
<b>Целосен одговор<sup>d</sup></b> <b>(среден) (месеци)</b> 95% CI <sup>f</sup>	51 (34,7) (27,0 - 43,0)	29 (19,6) (13,5 - 26,9)
<b>Време на одговор<sup>d</sup> IRC,</b> <b>2007 IWGRC)</b> 95% CI <sup>a</sup>	36,6 (24,9** - NP)	15,5 (11,2 - 25,0)
<b>Вкупно преживување<sup>d,e</sup> (OS)</b>		
OS фреквенција по* 2 год. %	139 (94,8) (89,5 - 97,5)	127 (85,8) (78,5 - 90,7)
HR [95% CI]	0,45 (0,22 - 0,92) <sup>b</sup>	



Следење		
Средно време на следење (min, max) (месеци)	29,2 (0,5 – 50,9)	27,9 (0,6 – 50,9)

<sup>a</sup> Средна процена со Каплан-Мејер анализа.

<sup>b</sup> Соодносот на опасност и неговиот интервал на доверливост биле проценети со нестратифициран Кокс модел за пропорционална опасност.

<sup>c</sup> P-вредност од log-rank тест.

<sup>d</sup> Непримарните и истражувачките завршни точки не се контролирани  $\alpha$ -вредности.

<sup>e</sup> Со средно време на следење од 28,6 месеци, имало 11 смртни случаи во R<sup>2</sup> групата и 24 смртни случаи во контролната група.

<sup>f</sup> Точен интервал на доверливост за биномна дистрибуција.

### Фоликуларен лимфом: за пациенти кои се рефракторни на ритуксимаб

#### MAGNIFY-CC-5013-NHL-008

Вкупно 232 испитаници кои имале најмалку 18 години со хистолошки потврден фоликуларен лимфом (стапан 1, 2, 3а или лимфом во маргинална зона), според процена на истражувачот или локалниот патолог, биле вклучени во периодот на почетно лекување со 12 циклуси на леналидомид и ритуксимаб. Испитаниците кои постигнале CR/CRi, PR или SD до крајот на воведниот период на лекувањето биле рандомизирани за влез во периодот на одржување на лекувањето. Сите вклучени испитаници морало претходно да биле лекувани со најмалку едно претходно системско лекување против лимфом. За разлика од NHL-007 испитувањето, NHL-008 вклучило пациенти кои биле рефракторни на лекувањето со ритуксимаб (немале одговор или се јавил релапс во рок од 6 месеци од лекувањето со ритуксимаб или биле двојно рефракторни на ритуксимаб и хемотерапија).

За време на воведниот период, леналидомид од 20 mg се давал од ден 1 до ден 21 од повторлив 28-дневен циклус, до 12 циклуси или сè до неприфатлива токсичност, повлекување на согласноста или прогресија на болеста. Дозата на ритуксимаб била 375 mg/m<sup>2</sup> секоја недела од циклус 1 (ден 1, 8, 15 и 22) и на ден 1 од секој нареден 28-дневен циклус (циклус 3, 5, 7, 9 и 11) до 12 циклуси на терапија. Сите пресметки за дозата на ритуксимаб биле според телесната површина на пациентот (BSA) и вистинската тежина.

Прикажаните податоци се од интерна анализа и се фокусираат на периодот на воведување на лекувањето кај едната група. Процената на ефикасноста е според стапката за вкупен одговор (ORR) со тоа што примарна мерка за исходот бил најдобар постигнат одговор според модифицираните критериуми од интернационалната работна група од 1999 (англ. *International Working Group Response Criteria, IWGRC*). Секундарна цел била да се проценат другите параметри за ефикасност, како времетраење на одговор (DoR).

**Табела 13. Збирен приказ на податоците за вкупната ефикасност (период на воведно лекување) - CC-5013-NHL-008 испитување.**

	Сите испитаници				Испитаници со фоликуларен лимфом			
	Вкупно N=187 <sup>a</sup>	Рефракторни на ритуксимаб:		Вкупно N=148	Рефракторни на ритуксимаб:			
		Да N=77	Не N=110		Да N=60	Не N=88		

OOR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+CRu)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Број на одговори	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% од испитаници со DoR <sup>b</sup> ≥ 6 месеци (95% CI) <sup>c</sup>	93,0 (85,1–96,8)	90,4 (73,0-96,8)	94,5 (83,9-98,2)	94,3 (85,5-97,9)	96,0 (74,8-99,4)	93,5 (81,0-97,9)
% од испитаници со DoR <sup>b</sup> ≥ 12 месеци (95% CI) <sup>c</sup>	79,1 (67,4-87,0)	73,3 (51,2-86,6)	82,4 (67,5-90,9)	79,5 (65,5-88,3)	73,9 (43,0-89,8)	81,7 (64,8-91,0)

CI = интервал на доверливост; DoR = времетраење на одговор

<sup>a</sup> Популација за примарна анализа во ова испитување е популација за која може да се одреди ефикасноста на индуцираната терапија?(англ. *induction efficacy evaluable, IEE*)

<sup>b</sup> Времетраење на одговор е дефинирано како време (месеци) од првиот одговор (во најмала рака делумен одговор (PR)) до забележана прогресија на болеста или смртен исход, зависно што ќе се случи прво.

<sup>c</sup> Статистика анализа добиена според Каплан-Мејер метод. 95% CI е според формулата на Гринвуд (англ. *Greenwood*).

Забелешки: Анализата е направена само за испитаници кои постигнале PR или подобро, по првиот датум на дозирање за воведно лекување и пред каков било период на одржување и последователно лекување против лимфомот во периодот на воведување. Процентот е според вкупниот број на пациенти кои одговориле на лекувањето.

### Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја изземала обврската за поднесување на резултати од испитувања за сите референтни лекови што содржат леналидомид во сите подгрупи на педијатриска популација за лекување на неоплазми на зрели Б-клетки (видете дел 4.2 за информации за педијатриска примена).

### **5.2 Фармакокинетски својства**

Леналидомид има асиметричен јаглероден атом и затоа може да постои во оптички активни форми S(-) и R(+). Леналидомид се произведува како рацемска смеша. Леналидомид е генерално порастворлив во органски растворувачи, но покажува најголема растворливост во 0,1 N HCl пуфер.

### Апсорпција

Кај здрави доброволци, леналидомид брзо се апсорбира по перорална примена на гладно, со максимални плазматски концентрации (C<sub>max</sub>) помеѓу 0,5 и 2 часа по дозирањето. Кај пациенти, како и кај здрави доброволци, максималната концентрација (C<sub>max</sub>) и површината под кривата на плазматската концентрација во однос на време (AUC) се зголемуваат пропорционално со порастот на дозата. Повеќекратни дози не доведуваат до позначајна акумулација на лекот. Во плазмата, релативната изложеност на S- и R-енантиомери на леналидомид изнесува околу 56% односно 44%.

Истовремената употреба на полномасни и висококалорични оброци кај здрави доброволци го намалува степенот на апсорпција, што доведува до намалување на површината под кривата на плазма концентрација/време (AUC) од околу 20% и намалување на C<sub>max</sub> во плазмата од околу 50%. Но, во главните испитувања на мултипен миелом и миелодиспластичен синдром, со цел за регистрација на лекот, во кои се утврдени ефикасноста и безбедноста на

леналидомид, лекот бил применуван без оглед на внесот на храна. Затоа, леналидомид може да се употребува со или без храна.

Анализите на популациската фармакокинетика укажуваат дека пероралната апсорпција на леналидомид кај пациенти со мултипен миелом и миелодиспластичен синдром има слична брзина.

#### Дистрибуција

*Ин vitro* врзувањето на (<sup>14</sup>C)-леналидомид за плазматските протеини било ниско, со средно врзување за протеините од плазмата од 23% кај пациенти со мултипен миелом и 29% кај здрави доброволци.

Леналидомид е присутен во човечката сперма (< 0,01% од доза) по примена на 25 mg/ден, а лекот не може да се открие во сперма на здрави испитаници 3 дена по престанокот на земање на лекот (видете дел 4.4).

#### Биотрансформација и елиминација

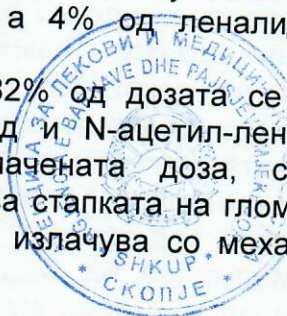
Резултатите од *ин vitro* испитувања на човечкиот метаболизам покажуваат дека леналидомид не се метаболизира со ензими на цитохром P450, што упатува на тоа дека не е веројатно дека употребата на леналидомид со лекови кои ги инхибираат ензимите на цитохром P450 ќе доведе до метаболна интеракција на лековите кај луѓе. *Ин vitro* испитувањата покажуваат дека леналидомид нема инхибиторен ефект врз CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A или UGT1A1. Затоа, не е веројатно дека леналидомид може да предизвика какви било клинички значајни интеракции при истовремена употреба со супстрати на овие ензими.

*Ин vitro* испитувањата покажуваат дека леналидомид не е супстрат за хуманиот протеин на отпорност на рак на дојка (BCRP, од англ. *breast cancer resistance protein*), транспортер на протеин на отпорност на повеќе лекови (MRP, од англ. *multidrug resistance protein*) MRP1, MRP2 или MRP3, транспортер на органски анјон (OAT, од англ. *organic anion transporter*) OAT1 и OAT3, полипептиден транспортер на органски анјон 1B1 (OATP1B1, од англ. *organic anion transporting polypeptide 1B1*), транспортер на органски катјон (OCT, од англ. *organic cation transporter*) OCT1 и OCT2, протеин за екструзија на повеќе лекови и токсини (MATE, од англ. *multidrug and toxin extrusion*) MATE1 и нови транспортери на органски катјон (OCTN, од англ. *organic cation transporters novel*) OCTN1 и OCTN2.

*Ин vitro* испитувањата покажуваат дека леналидомид нема инхибиторен ефект врз човечката пумпа за исфрлање на жолчни соли (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 и OCT2.

Поголемиот дел од леналидомид се елиминира преку урината. Придонесот на излучувањето преку бубрезите за вкупниот клиренс, кај испитаници со нормална бубрежна функција изнесувал 90%, а 4% од леналидомид се елиминирал преку фецесот.

Леналидомид слабо се метаболизира бидејќи 82% од дозата се излучува непроменета во урината. Хидрокси-леналидомид и N-ацетил-леналидомид преставуваат 4,59%, односно 1,83% од излучената доза, соодветно. Бубрежниот клиренс на леналидомид ја надминува стапката на гломеруларна филтрација и затоа барем до извесна мерка се излучува со механизам на активна тубуларна секреција.



При дози од 5 до 25 mg/ден, полуживотот во плазмата изнесувал околу 3 часа кај здрави доброволци и се движел во опсег од 3 до 5 часа кај пациенти со мултиплен миелом или миелодиспластични синдроми.

#### Постари пациенти

Не се спроведени клинички испитувања за процена на фармакокинетиката на леналидомид кај постари пациенти. Анализите на популациска фармакокинетика вклучиле пациенти на возраст од 39 до 85 години и укажуваат на дека возраста не влијае врз клиренсот на леналидомид (изложеност во плазмата). Бидејќи кај постари пациенти веројатноста од намалување на реналната функција е поголема, треба да се води сметка за изборот на доза и внимателно да се следи функцијата на бубрезите.

#### Оштетување на реналната функција

Фармакокинетиката на леналидомид е испитана кај испитаници со оштетена ренална функција заради состојби со немалигно потекло. Во тоа испитување, реналната функција е класифицирана на два начина: според клиренсот на креатинин во урината, мерен во текот на 24 часа и клиренсот на креатинин, проценет со формулата на Кокрофт-Голт (англ. *Cockcroft-Gault*). Резултатите покажуваат дека вкупниот клиренс на леналидомид се намалува пропорционално со намалената функција на бубрезите ( $< 50 \text{ mL/min}$ ), што доведува до пораст на AUC. Во споредба со групата составена од испитаници со нормална ренална функција и оние со благо оштетување на реналната функција, вредноста AUC се зголемила околу 2,5 пати кај испитаници со умерено оштетена ренална функција, приближно 4 пати кај оние со тешко оштетување на реналната функција и околу 5 пати кај пациенти со терминален стадиум на бубрежна болест. Полуживотот на леналидомид се зголемил од приближно 3,5 часа кај испитаници со клиренс на креатинин  $> 50 \text{ mL/min}$  на повеќе од 9 часа кај испитаници со намалена бубрежна функција  $< 50 \text{ mL/min}$ . Меѓутоа, оштетувањето на реналната функција не ја сменило пероралната апсорпција на леналидомид. Вредноста  $C_{\text{max}}$  била слична помеѓу сите здрави испитаници и пациенти со оштетување на бубрежната функција. Околу 30% од лекот во телото се отстранети во текот на една четиричасовна дијализа. Препорачаните прилагодувања на дозата кај пациенти со оштетена функција на бубрезите се опишани во дел 4.2.

#### Оштетување на хепаталната функција

Анализите на популациска фармакокинетика вклучиле пациенти со благо оштетување на хепаталната функција ( $N=16$ , вкупен билирубин  $>1$  до  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$  или  $\text{AST} > \text{GGN}$ ) и укажуваат дека благо оштетување на функцијата на црниот дроб не влијае врз клиренсот на леналидомид (изложеност во плазмата). Нема достапни податоци за пациенти со умерено до тешко оштетување на хепаталната функција.

#### Други интринзични фактори

Анализите на популациска фармакокинетика укажуваат дека телесната тежина (33 - 135 kg), пол, раса и вид на хематолошки малигни болести (мултиплен миелом, миелодиспластични синдроми или клеточен лимфом на обвивката на



лимфната фоликула?) немаат клинички значаен ефект врз клиренсот на леналидомид кај возрасни пациенти.

### 5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Испитување на ембриофетален развој било спроведено кај мајмуни кои примале леналидомид во дози од 0,5 до 4 mg/kg/ден. Наодите од испитувањето упатуваат дека леналидомид предизвикал надворешни малформации, вклучувајќи и непрооден анус и малформации на горни и долни екстремитети (свиткани, скратени, малформирани, малротирани и/или отсутни делови на екстремитетите, олиго- и/или полидактилија) кај потомци на женки на мајмуни кои ја примале активната супстанција во текот на бременоста.

Кај некои фетуси, исто така, се забележани различни влијанија врз внатрешните органи (промена на боја, црвени жаришта на различни органи, мала безбојна маса над атриовентрикуларниот залисток, мал жолчен меур, малформирани дијафрагма) на поединечни фетуси.

Леналидомид има потенцијал за акутна токсичност, минималните летални дози по перорална употреба изнесувале > 2000 mg/kg/ден кај глодари. Повторена перорална употреба на доза од 75, 150 и 300 mg/kg/ден кај стаорци во траење до 26 недели довела до реверзибилен пораст на минерализација на бубрежната карлица поврзана при примена на три дози, а таа појава била најзабележана кај женките. Се смета дека нивото на незабележително штетно дејство (англ. *no observable adverse effect level, NOAEL*) е помало од 75 mg/kg/ден и дека е приближно 25 пати поголемо од дневната доза на изложеност кај луѓе според AUC изложеност. Повторената перорална употреба на доза од 4 и 6 mg/kg/ден кај мајмуни и во траење до 20 дена довела до смртност и значајна токсичност (значителна загуба на тежина, намален број на ериторцити и леукоцити, како и на тромбоцити, крвавење во повеќе органи, воспаление на дигестивниот систем, атрофија на лимфното ткиво и коскената срцевина). Повторените дози од 1 и 2 mg/kg/ден применувани перорално кај мајмуни во траење од 1 година довеле до реверзибилна промена во целуларноста на коскената срцевина, благ пад во соодносот на миелоидни и еритроидни клетки и атрофија на тимусот. Блага супресија на бројот на леукоцити била забележана при дози од 1 mg/kg/ден кои одговараат на приближно иста доза за луѓе според спроедба на вредностите на AUC.

*Ин витро* испитувањата на мутагеност (бактериски мутации, тестови на човечки лимфоцити, лимфоми на глувци и клетки на ембрион на сириски хрчак) и *ин vivo* (микронуклеус кај стаорец) не откриле ефекти на поврзаност со лекот ниту на ниво на гени, ниту на хромозоми. Не се спроведени испитувања на канцерогеност со леналидомид.

Испитувања на развојна токсичност претходно биле спроведени кај зајаци. Во овие испитувања зајациите примале 3, 10 и 20 mg/kg/ден перорално. Отсуството на средното парче на бели дробови зависно од дозата е забележано при дози од 10 и 20 mg/kg/ден, а нарушување на локација на бубрезите при доза од 20 mg/kg/ден. Иако тоа е забележано при токсични дози за мајката, може да се припише на директен ефект. Промени во мекото ткиво и скелетот на фетусот се, исто така, забележани при дози од 10 и 20 mg/kg/ден.

## 6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

### 6.1 Листа на ексципиенси

Содржина на капсулата  
силициум диоксид, колоиден, безводен  
целулоза, микрокристална  
кармелоза натриум, вмрежена  
талк

Обвивка на капсулата  
Леналидомид Тева 10 mg:  
желатин  
титан диоксид (E171)  
железо оксид, жолт (E172)  
индиго кармин (E132)

Леналидомид Тева 5 mg и 25 mg:  
желатин  
титан диоксид (E171)

Леналидомид Тева 15 mg:  
желатин  
титан диоксид (E171)  
индиго кармин (E132)

Мастило за означување  
шелак  
пропиленгликол  
железо оксид, црн (E172)  
калиум хидроксид  
амонијак, концентриран раствор

## **6.2 Инкомпатибилност**

Не е применливо

## **6.3 Рок на траење**

3 години

## **6.4 Начин на чување**

Лекот не бара посебни услови на чување.

## **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

OPA/Al/PVC-Al блистери

Леналидомид Тева 5 mg, 10 mg, 15 mg и 25 mg тврди капсули

Големина на пакувањето 21 капсула (3 блистери x 7) / кутија. \*\*

## **6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали**

Капсулите не смеат да се отвораат ниту да се дробат. Ако прашокот од леналидомид дојде во контакт со кожата треба веднаш темелно да се измие со вода и сапун. Ако леналидомид дојде во контакт со слузницата, треба темелно да се измие со вода.



При ракување со блистерот или капсулите, здравствените работници и негувателите мораат да носат ракавици за еднократна употреба. Ракавиците потоа треба внимателно да се извадат за да се спречи допир со кожа, да се стават во полиетиленска пластична кеса која може целосно да се затвори и да се отстрани согласно националните прописи. Потоа треба убаво да се измијат рацете со вода и сапун. Бремени жени и жени кои мислат дека би можеле да се бремени не смеат да ракуваат со блистерот и со капсулите. (видете дел 4.4). Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат согласно националните прописи.

**7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје  
ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје  
Р. Северна Македонија

**8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

Леналидомид Тева 5 мг капсула, тврда- 11-9113/1  
Леналидомид Тева 10 мг капсула, тврда- 11-9111/1  
Леналидомид Тева 15 мг капсула, тврда- 11-9114/1  
Леналидомид Тева 25 мг капсула, тврда- 11-9112/1

**9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРУВАЊЕ/ДАТУМ НА ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО**

08.10.2019

**10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Ноември 2021 година

