SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lenalidomid Grindeks 2,5 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Grindeks 5 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Grindeks 7,5 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Grindeks 10 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Grindeks 15 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Grindeks 20 mg tvrde kapsule
Lenalidomid Grindeks 25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lenalidomid Grindeks 2,5 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži lenalidomid amonijev klorid što odgovara 2,5 mg lenalidomida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 20 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Lenalidomid Grindeks 5 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži lenalidomid amonijev klorid što odgovara 5 mg lenalidomida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 39 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Lenalidomid Grindeks 7,5 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži lenalidomid amonijev klorid što odgovara 7,5 mg lenalidomida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 59 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Lenalidomid Grindeks 10 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži lenalidomid amonijev klorid što odgovara 10 mg lenalidomida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 79 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Lenalidomid Grindeks 15 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži lenalidomid amonijev klorid što odgovara 15 mg lenalidomida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 118 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Lenalidomid Grindeks 20 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži lenalidomid amonijev klorid što odgovara 20 mg lenalidomida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 157 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Lenalidomid Grindeks 25 mg tvrde kapsule
Jedna kapsula sadrži lenalidomid amonijev klorid što odgovara 25 mg lenalidomida.
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna kapsula sadrži 197 mg laktoze (u obliku bezvodne laktoze).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Lenalidomid Grindeks 2,5 mg tvrde kapsule
Svijetlozelene/bijele kapsule veličine 4; 14,3 mm, s oznakom „L2.5“ s bijelim ili gotovo bijelim prahom.

Lenalidomid Grindeks 5 mg tvrde kapsule
Bijele kapsule veličine 4; 14,3 mm, s oznakom „L5“ s bijelim ili gotovo bijelim prahom..

Lenalidomid Grindeks 7,5 mg tvrde kapsule
Blijedožute/bijele kapsule veličine 3; 15,9 mm, s oznakom „L7.5“ s bijelim ili gotovo bijelim prahom.

Lenalidomid Grindeks 10 mg tvrde kapsule
Svijetlozelene/blijedožute kapsule veličine 2; 18,0 mm, s oznakom „L10“ s bijelim ili gotovo bijelim prahom.

Lenalidomid Grindeks 15 mg tvrde kapsule
Plave/bijele kapsule veličine 1; 19,4 mm, s oznakom „L15“ s bijelim ili gotovo bijelim prahom.

Lenalidomid Grindeks 20 mg tvrde kapsule
Svijetlozelene/plave kapsule veličine 0; 21,7 mm, s oznakom „L20“ s bijelim ili gotovo bijelim prahom.

Lenalidomid Grindeks 25 mg tvrde kapsule
Bijele kapsule veličine 0; 21,7 mm, s oznakom „L25“ s bijelim ili gotovo bijelim prahom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Multipli mijelom
Lenalidomid Grindeks kao monoterapija indiciran je za terapiju održavanja u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom (MM) u kojih je provedena transplantacija autolognih matičnih stanica (engl. *autologous stem cell transplantation,* ASCT).

Lenalidomid Grindeks u kombiniranoj terapiji s deksametazonom, ili bortezomibom i deksametazonom, ili melfalanom i prednizonom (vidjeti dio 4.2) indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom (MM) koji nisu prikladni za transplantaciju.

Lenalidomid Grindeks je, u kombinaciji s deksametazonom, indiciran u liječenju multiplog mijeloma u odraslih bolesnika koji su prethodno primili barem jednu liniju liječenja.

Mijelodisplastični sindromi
Lenalidomid Grindeks kao monoterapija indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s anemijom ovisnom o transfuziji zbog mijelodisplastičnih sindroma niskog ili srednjeg-1 rizika, koji su povezani s citogenetskom abnormalnosti koja se očituje kao izolirana delecija 5q, kada su druge terapijske mogućnosti nedovoljne ili neodgovarajuće.

Limfom plaštenih stanica
Lenalidomid Grindeks kao monoterapija indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim limfomom plaštenih stanica (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Folikularni limfom
Lenalidomid Grindeks u kombinaciji s rituksimabom (protutijelo protiv CD20) indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s prethodno liječenim folikularnim limfomom (gradus 1.do 3.a).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Lenalidomidom Grindeks treba nadzirati liječnik iskusan u primjeni protutumorske terapije.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Za sve indikacije opisane u nastavku:

- Doziranje se mijenja na temelju kliničkih i laboratorijskih nalaza (vidjeti dio 4.4).
- Prilagodbe doza tijekom liječenja ili ponovnog početka liječenja preporučuju se za zbrinjavanje trombocitopenije i neutropenije 3. ili 4. stupnja ili druge toksičnosti 3. ili 4. stupnja za koje se procjenjuje da su povezane s lenalidomidom.
- U slučaju neutropenije, potrebno je razmotriti primjenu čimbenika rasta u zbrinjavanju bolesnika.
- Ako je prošlo manje od 12 sati od propuštanja doze, bolesnik može uzeti dozu. Ako je prošlo više od 12 sati od uobičajenog vremena propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dozu nego treba uzeti sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme idućega dana.

Doziranje

Novodijagnosticirani multipli mijelom (NDMM)

- Primjena lenalidomida u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti u bolesnika koji nisu prikladni za transplantaciju

Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) < 1,0 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 50 x 10^9/L.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima.
Preporučena doza deksametazona je 40 mg peroralno jednom dnevno 1., 8., 15. i 22. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima. Bolesnici mogu nastaviti terapiju lenalidomidom i deksametazonom do napredovanja bolesti ili nepodnošenja liječenja.

- *Koraci u smanjivanju doze*

	Lenalidomid[a]	Deksametazon[a]
Početna doza	25 mg	40 mg
Razina doze -1	20 mg	20 mg
Razina doze -2	15 mg	12 mg
Razina doze -3	10 mg	8 mg
Razina doze -4	5 mg	4 mg
Razina doze -5	2,5 mg	Nije primjenjivo

[a] Smanjivanje doze za oba lijeka može se provoditi neovisno.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 25 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom do kraja ciklusa[a]
vrati se na ≥ 50 x 10^9/L	u sljedećem ciklusu liječenje nastaviti pri sljedećoj nižoj razini doze

[a] Ako se toksičnosti koje ograničavaju dozu (engl. *Dose Limiting Toxicity*, DLT) pojave nakon 15. dana ciklusa, dozu lenalidomida treba privremeno prekinuti barem do kraja tog 28-dnevnog ciklusa.

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) – neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja[a]
prvi put padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 1 x 10^9/L, a neutropenija je jedina primijećena toksičnost	nastaviti s lenalidomidom pri početnoj dozi jednom dnevno
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L uz prisutne druge hematološke toksičnosti ovisne o dozi osim neutropenije	nastaviti s lenalidomidom pri razini doze -1 jednom dnevno
svaki sljedeći put padne ispod 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

[a] Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

U slučaju hematološke toksičnosti, doza lenalidomida može se ponovno uvesti pri sljedećoj višoj razini doze (sve do početne doze) kada se poboljša funkcija koštane srži (bez hematološke toksičnosti u najmanje 2 uzastopna ciklusa: ABN ≥ 1,5 x 10^9/L uz broj trombocita ≥ 100 x 10^9/L na početku novog ciklusa).

- Lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom nakon čega slijedi lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti u bolesnika koji nisu prikladni za transplantaciju

Početno liječenje: lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom
Liječenje lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom ne smije se započeti ako je ABN < 1,0 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 50 x 10^9/L.

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 14. dana svakog 21-dnevnog ciklusa u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom. Bortezomib se primjenjuje supkutanom injekcijom (1,3 mg/m^2 tjelesne površine) dvaput tjedno 1., 4., 8. i 11. dana svakog 21-dnevnog ciklusa. Za dodatne informacije o dozi, rasporedu primjene i prilagodbi doze lijekova koji se kombiniraju s lenalidomidom, vidjeti dio 5.1 i odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

Preporučuje se do osam 21-dnevnih ciklusa liječenja (24 tjedna početnog liječenja).

Nastavak liječenja: lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti
Nastavite s primjenom lenalidomida u dozi od 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa u kombinaciji s deksametazonom. Liječenje treba nastaviti do napredovanja bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

- *Koraci u smanjivanju doze*

	Lenalidomid[a]
Početna doza	25 mg
Razina doze -1	20 mg
Razina doze -2	15 mg
Razina doze -3	10 mg
Razina doze -4	5 mg
Razina doze -5	2,5 mg

[a] Smanjivanje doze može se provoditi za svaki lijek zasebno.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 50 x 10^9/L	liječenje lenalidomidom nastaviti razini doze -1 jednom dnevno
za svaki sljedeći pad ispod 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 50 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) – neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja[a]
prvi put padne na < 0,5 x 10^9/L[a]	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 1 x 10^9/L, a neutropenija je jedina primijećena toksičnost	nastaviti s lenalidomidom nastaviti pri početnoj dozi jednom dnevno
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L uz prisutne druge hematološke toksičnosti ovisne o dozi, osim neutropenije	liječenje lenalidomidom nastaviti pri razini doze -1 jednom dnevno

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja[a]
za svaki sljedeći pad ispod < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

[a] Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

- Lenalidomid u kombinaciji s melfalanom i prednizonom iza čega slijedi održavanje lenalidomidom u bolesnika koji nisu prikladni za transplantaciju

Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je ABN < 1,5 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 75 x 10^9/L.

Preporučena doza
Preporučena početna doza je lenalidomid 10 mg jednom dnevno peroralno, od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima do 9 ciklusa, melfalan 0,18 mg/kg peroralno od 1. do 4. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima, prednizon 2 mg/kg peroralno, od 1. do 4. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima. Bolesnici koji završe 9 ciklusa ili koji ne mogu završiti kombiniranu terapiju zbog nepodnošenja, liječe se monoterapijom lenalidomidom kako slijedi: 10 mg peroralno jednom dnevno, od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima do napredovanja bolesti.

- *Koraci u smanjivanju doze*

	Lenalidomid	Melfalan	Prednizon
Početna doza	10 mg[a]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Razina doze -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Razina doze -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Razina doze -3	2,5 mg	Nije primjenjivo	0,25 mg/kg

[a] Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, dodajte čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavajte razinu doze lenalidomida.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
prvi put padne na < 25 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 25 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom i melfalanom pri razini doze -1
svaki sljedeći put padne ispod 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 30 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2 ili -3) jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) – neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja
prvi put padne na < 0,5 x 10^9/L[a]	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L, a neutropenija je jedina primijećena toksičnost	nastaviti s lenalidomidom pri početnoj dozi jednom dnevno
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L uz prisutne druge hematološke toksičnosti ovisne o dozi, osim neutropenije	nastaviti s lenalidomidom pri razini doze -1 jednom dnevno
svaki sljedeći put padne ispod 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

[a] Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

- Terapija održavanja lenalidomidom u bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica

Terapiju održavanja lenalidomidom treba započeti nakon odgovarajućeg hematološkog oporavka poslije transplantacije autolognih matičnih stanica bez dokaza progresije. Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je apsolutni broj neutrofila (ABN) <1,0 x 10^9/L i/ili broj trombocita <75 x 10^9/L.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Preporučena doza
Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 10 mg peroralno jednom dnevno bez prekida (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima), a daje se do napredovanja bolesti ili nepodnošenja liječenja. Nakon 3 ciklusa terapije održavanja lenalidomidom dozu se može povećati do 15 mg peroralno jednom dnevno, ako je podnošljivo.

- *Koraci u smanjivanju doze*

	Početna doza (10 mg)	U slučaju povećanja doze (15 mg)[a]
Razina doze -1	5 mg	10 mg
Razina doze -2	5 mg (od 1. do 21. dana svakih 28 dana)	5 mg
Razina doze -3	Nije primjenjivo	5 mg (od 1. do 21. dana svakih 28 dana)
	Doza ne smije biti manja od 5 mg (od 1. do 21. dana svakih 28 dana)	

[a] Nakon 3 ciklusa terapije održavanja lenalidomidom, dozu se može povećati na 15 mg peroralno jednom na dan ako je bolesnik podnosi.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na <30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 30 x 10^9/L	liječenje lenalidomidom nastaviti pri razini doze -1 jednom dnevno
za svaki sljedeći pad ispod 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
povrat na ≥30 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) – neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja[a]
padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati s na ≥ 0,5 x 10^9/L	liječenje lenalidomidom nastaviti pri razini doze -1 jednom dnevno
za svaki sljedeći pad ispod < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
povrat na ≥ 0,5 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze jednom dnevno

[a] Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodajte čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavajte razinu doze lenalidomida.

<u>*Multipli mijelom uz najmanje jednu prethodnu terapiju*</u>
Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je ABN < 1,0 x 10^9/L, i/ili broj trombocita < 75 x 10^9/L ili je, ovisno o infiltraciji koštane srži plazma stanicama, broj trombocita < 30 x 10^9/L.

Preporučena doza
Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima. Preporučena doza deksametazona je 40 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. dana svakog 28-dnevnog ciklusa tijekom prva 4 ciklusa terapije i potom 40 mg jednom dnevno od 1. do 4. dana svakih 28 dana.
Liječnici koji propisuju lijek trebaju pažljivo procijeniti koju dozu deksametazona primijeniti, uzimajući u obzir bolesnikovo zdravstveno stanje i stadij bolesti.

- *Koraci u smanjivanju doze*

Početna doza	25 mg
Razina doze -1	15 mg
Razina doze -2	10 mg
Razina doze -3	5 mg

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
prvi put padne na < 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 30 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri razini doze -1
svaki sljedeći put padne ispod 30 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 30 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2 ili -3) jednom dnevno; ne primjenjivati doze ispod 5 mg jednom dnevno

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) – neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja
prvi put padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L, a neutropenija je jedina primijećena toksičnost	nastaviti s lenalidomidom pri početnoj dozi jednom dnevno
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L uz prisutne druge hematološke toksičnosti ovisne o dozi osim neutropenije	nastaviti s lenalidomidom pri razini doze -1 jednom dnevno
svaki sljedeći put padne ispod 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1, -2 ili -3) jednom dnevno; ne primjenjivati doze ispod 5 mg jednom dnevno

[a] Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

Mijelodisplastični sindromi (MDS)

Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je ABN < 0,5 x 10^9/L, i/ili broj trombocita < 25 x 10^9/L.

Preporučena doza

Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 10 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima.

• *Koraci u smanjivanju doze*

Početna doza	10 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana
Razina doze -1	5 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana svakih 28 dana
Razina doze -2	2,5 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana svakih 28 dana
Razina doze -3	2,5 mg svaki drugi dan od 1. do 28. dana svakih 28 dana

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 25 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 25 x 10^9/L < 50 x 10^9/L u najmanje 2 navrata tijekom ≥ 7 dana ili kada se broj trombocita oporavi na ≥ 50 x 10^9/L u bilo kojem trenutku	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1, -2 ili -3)

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom
vrati se na ≥ 0,5 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1, -2 ili -3)

Obustava liječenja lenalidomidom

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Liječenje lenalidomidom treba obustaviti u bolesnika u kojih se ne postigne barem mali eritroidni odgovor unutar 4 mjeseca od početka terapije, dokazan kao najmanje 50%-tno smanjenje potrebe za transfuzijom ili porast hemoglobina od 1 g/dL ako bolesnik ne prima transfuziju.

Limfom plaštenih stanica
Preporučena doza
Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 25 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima.

- *Koraci u smanjivanju doze*

Početna doza	25 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
Razina doze -1	20 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
Razina doze -2	15 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
Razina doze -3	10 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
Razina doze -4	5 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana
Razina doze -5	2,5 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana, svakih 28 dana[1] 5 mg svaki drugi dan od 1. do 21. dana, svakih 28 dana

[1] - U zemljama u kojima su dostupne kapsule od 2,5 mg

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 50 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na ≥ 60 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1)
svaki sljedeći put padne ispod 50 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na ≥ 60 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2, -3, -4 ili -5); ne primjenjivati doze niže od razine -5

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) - neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja
padne na < 1 x 10^9/L u trajanju od najmanje 7 dana ili padne na < 1 x 10^9/L uz vrućicu (tjelesna temperatura ≥ 38,5°C) ili padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na ≥ 1 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1)
svaki sljedeći put padne ispod 1 x 10^9/L u trajanju od najmanje 7 dana ili padne na < 1 x 10^9/L uz vrućicu (tjelesna temperatura ≥ 38,5 °C) ili padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja
vrati se na ≥1 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2, -3, -4 ili -5); ne primjenjivati doze niže od razine -5

Folikularni limfom (FL)
Liječenje lenalidomidom ne smije se započeti ako je ABN < 1,0 x 10^9/L i/ili broj trombocita < 50 x 10^9/L osim ako je to zbog infiltracije limfoma u koštanu srž.

Preporučena doza
Preporučena početna doza lenalidomida iznosi 20 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima do najviše 12 ciklusa liječenja. Preporučena početna doza rituksimaba je 375 mg/m^2 intravenski (i.v.) svakog tjedna u 1. ciklusu 1 (1., 8., 15. i 22. dana) i 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa od 2. do 5. ciklusa.

- *Koraci u smanjivanju doze*

Početna doza	20 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana
Razina doze -1	15 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana
Razina doze -2	10 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana
Razina doze -3	5 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana svakih 28 dana

Za prilagodbe doze zbog toksičnosti kod primjene rituksimaba, vidjeti odgovarajući sažetak opisa svojstava lijeka.

- *Trombocitopenija*

Kada broj trombocita	Preporučeni tijek liječenja
padne na <50 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na ≥ 50 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1)
za svaki sljedeći pad ispod 50 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
Vrati se na ≥50 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2, -3); ne primjenjivati doze niže od razine -3

- *Apsolutni broj neutrofila (ABN) – neutropenija*

Kada ABN	Preporučeni tijek liječenja[a]
padne na < 1,0 x 10^9/L u trajanju od najmanje 7 dana ili padne na < 1,0 x 10^9/L uz vrućicu (tjelesna temperatura ≥38,5 °C) ili padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na ≥ 1,0 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -1)
svaki sljedeći put padne ispod 1,0 x 10^9/L u trajanju od namanje 7 dana ili padne na < 1,0 x 10^9/L uz vrućicu (tjelesna temperatura ≥38,5 °C) ili padne na < 0,5 x 10^9/L	privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i provjeravati kompletnu krvnu sliku barem svakih 7 dana
vrati se na ≥ 1,0 x 10^9/L	nastaviti s lenalidomidom pri sljedećoj nižoj razini doze (razina doze -2, -3); ne primjenjivati doze niže od razine -3

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

[a] Ako je neutropenija jedina toksičnost kod bilo koje razine doza, prema liječnikovoj odluci dodati čimbenik stimulacije rasta kolonije granulocita (G-CSF) i održavati razinu doze lenalidomida.

Limfom plaštenih stanica (LPS) ili Folikularni limfom (FL)
Sindrom lize tumora
Tijekom prvog tjedna prvog ciklusa ili dulje ako je klinički indicirano, svi bolesnici trebaju primati profilaksu protiv sindroma lize tumora (alopurinol, razburikaza ili ekvivalentni lijek prema smjernicama ustanove) i biti dobro hidrirani (peroralno). Radi praćenja moguće pojave sindroma lize tumora, bolesnicima treba provoditi panel biokemijskih laboratorijskih pretraga krvi jednom tjedno tijekom prvog ciklusa i prema kliničkoj indikaciji.
U bolesnika s laboratorijski dokazanim ili klinički manifestnim sindromom lize tumora 1. stupnja, primjena lenalidomida može se nastaviti (doza održavanja) ili se, prema odluci liječnika, dozu može smanjiti za jednu razinu te nastaviti s lenalidomidom. Potrebno je primijeniti intenzivnu intravensku hidraciju i odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje prema lokalnim standardima skrbi, sve dok se ne korigiraju odstupanja elektrolita. Terapija razburikazom može biti potrebna kako bi se smanjila hiperuricemija. Bolesnik će biti hospitaliziran ovisno o odluci liječnika.
U bolesnika s klinički manifestnim sindromom lize tumora 2. do 4. stupnja, primjenu lenalidomida treba privremeno prekinuti i jednom tjedno provoditi panel biokemijskih laboratorijskih pretraga ili kako je klinički indicirano. Potrebno je primijeniti intenzivnu intravensku hidraciju i odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje prema lokalnim standardima skrbi, sve dok se ne korigiraju odstupanja elektrolita. O terapiji razburikazom i hospitalizaciji odlučuje liječnik. Kada se sindrom lize tumora smanji na 0. stupanj, nastavite s primjenom lenalidomida u sljedećoj nižoj dozi prema odluci liječnika (vidjeti dio 4.4).

Reakcija razbuktavanja tumora
Prema odluci liječnika, lenalidomid se može nastaviti primjenjivati u bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora (engl. *tumour flare reaction,* TFR) 1. ili 2. stupnja bez prekida ili promjene doze. Prema odluci liječnika, može se primijeniti terapija nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL), kortikosteroidima u ograničenom trajanju i/ili opioidnim analgeticima. U bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora 3. ili 4. stupnja, potrebno je privremeno prekinuti liječenje lenalidomidom i započeti terapiju NSAIL-ovima, kortikosteroidima i/ili opioidnim analgeticima. Kada se reakcija vrati na ≤ 1. stupnja, nastavite terapiju lenalidomidom pri istoj razini doze do kraja ciklusa. Zbrinjavanje simptoma u bolesnika može se provoditi prema smjernicama za liječenje reakcije razbuktavanja tumora 1. i 2. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Sve indikacije
U slučaju drugih toksičnosti 3. ili 4. stupnja, za koje se procjenjuje da su povezane s lenalidomidom, liječenje treba privremeno prekinuti, te se smije ponovno započeti samo pri sljedećoj nižoj razini doze kad se toksičnost smanji na ≤ 2. stupnja, ovisno o odluci liječnika.

Prekid ili obustavu liječenja lenalidomidom treba razmotriti u slučaju kožnog osipa 2. ili 3. stupnja. Lenalidomid se mora obustaviti u slučaju angioedema, anafilaktičke reakcije, osipa 4. stupnja, eksfolijativnog ili buloznog osipa ili kad se sumnja na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima simptomima *(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS)*. Nakon obustave zbog tih reakcija, liječenje se ne smije ponovno započeti.

Posebne populacije
- Pedijatrijska populacija

Lenalidomid Grindeks se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata, u dobi od rođenja pa do 18. godine, zbog sigurnosnih razloga (vidjeti dio 5.1).

- Starije osobe

Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2. Lenalidomid se primjenjivao u kliničkim ispitivanjima bolesnika s multiplim mijelomom starosti do 91 godine, u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima starosti do 95 godina i u bolesnika s limfomom plaštenih stanica starosti do 88 godina (vidjeti dio 5.1).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Budući da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost da imaju smanjenu funkciju bubrega, treba voditi brigu o odabiru doze te je razborito nadzirati funkciju bubrega.

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju
Bolesnike s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom u dobi od 75 godina i starije treba pažljivo procijeniti prije nego što se razmatra liječenje (vidjeti dio 4.4).

Za bolesnike starije od 75 godina liječene lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom, početna doza deksametazona iznosi 20 mg jedanput na dan, 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja.

Ne predlaže se prilagodba doze u bolesnika starijih od 75 godina koji su liječeni lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom.

U bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom u dobi od 75 godina i starijih koji su primali lenalidomid, zabilježena je veća incidencija ozbiljnih nuspojava i nuspojava koje su dovele do obustave liječenja.

Bolesnici s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom stariji od 75 godina slabije su podnosili liječenje kombiniranom terapijom lenalidomidom nego mlađa populacija bolesnika. U tih je bolesnika bila veća stopa obustave liječenja zbog nepodnošenja liječenja (nuspojave 3. ili 4. stupnja i ozbiljne nuspojave) u usporedbi s bolesnicima < 75godina.

Multipli mijelom: bolesnici uz najmanje jednu prethodnu terapiju
Postotak bolesnika s multiplim mijelomom u dobi od 65 godina ili starijih nije se značajno razlikovao između skupina koje su primale lenalidomid/deksametazon i placebo/deksametazon. Nije primijećena sveukupna razlika u sigurnosti ili djelotvornosti između ovih bolesnika i mlađih bolesnika, ali ne može se isključiti veća predispozicija među starijim osobama.

Mijelodisplastični sindromi
U bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima liječenih lenalidomidom, nije primijećena sveukupna razlika u sigurnosti ili djelotvornosti između bolesnika starijih od 65 godina i mlađih bolesnika.

Limfom plaštenih stanica
U bolesnika s limfomom plaštenih stanica liječenih lenalidomidom nije primijećena sveukupna razlika u sigurnosti i djelotvornosti između bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih i onih mlađih od 65 godina.

Folikularni limfom
Ukupna stopa štetnih događaja u bolesnika s folikularnim limfomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji s rituksimabom, slična je u bolesnika u dobi od 65 i više godina i u onih mlađih od 65 godina. Nije uočena opća razlika u djelotvornosti između te dvije dobne skupine.

- Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Lenalidomid se prvenstveno izlučuje putem bubrega; bolesnici s većim stupnjem oštećenja funkcije bubrega mogu slabije podnositi liječenje (vidjeti dio 4.4). Stoga je potrebno voditi brigu o odabiru doze te se savjetuje nadzor funkcije bubrega.

Nisu potrebne prilagodbe doza za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije bubrega i multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima, limfomom plaštenih stanica ili folikularnim limfomom. Sljedeće prilagodbe doza preporučuju se na početku liječenja i tijekom liječenja za bolesnike s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega ili terminalnim stadijem bubrežne bolesti. Nema iskustava iz ispitivanja faze 3 s bolesnicima u terminalnom stadiju bubrežne bolesti (Clcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza).

Multipli mijelom

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Bubrežna funkcija (CLcr)	**Prilagodba doze**
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg jednom dnevno[1]
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	7,5 mg jednom dnevno[2] 15 mg svaki drugi dan
Terminalni stadij bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize.

[1] Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako bolesnik ne odgovara na liječenje te podnosi liječenje.
[2] U zemljama u kojima je dostupna kapsula od 7,5 mg.

Mijelodisplastični sindromi

Bubrežna funkcija (CLcr)	**Prilagodba doze**	
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	Početna doza	5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -1*	2,5 mg jednom dnevno (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -2*	2,5 mg jednom svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima
	Razina doze -1*	2,5 mg svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -2*	2,5 mg dvaput tjedno (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Terminalni stadij bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza) Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize.	Početna doza	2,5 mg jednom dnevno (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -1*	2,5 mg svaki drugi dan (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
	Razina doze -2*	2,5 mg dvaput tjedno (od 1. do 28. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)

* Koraci za preporučeno sniženje doze tijekom liječenja i ponovnog započinjanja liječenja zbog zbrinjavanja neutropenije ili trombocitopenije 3. ili 4. stupnja ili druge toksičnosti 3. ili 4. stupnja za koju se procijeni da je povezana s lenalidomidom, kao što je opisano u prethodnom tekstu.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Limfom plaštenih stanica

Bubrežna funkcija (CLcr)	**Prilagodba doze** (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg jednom dnevno[1]
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	7,5 mg jednom dnevno[2] 15 mg svaki drugi dan
Terminalni stadij bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize.

[1] Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako bolesnik ne odgovara na liječenje te podnosi liječenje
[2] PU zemljama u kojima je dostupna kapsula od 7,5 mg.

Folikularni limfom

Bubrežna funkcija (CLcr)	**Prilagodba doze** (od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima)
Umjereno oštećenje funkcije bubrega (30 ≤ CLcr < 60 mL/min)	10 mg jednom dnevno[1,2]
Teško oštećenje funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min, nije potrebna dijaliza)	5 mg jednom dnevno.
Terminalni stadij bubrežne bolesti (CLcr < 30 mL/min, potrebna je dijaliza)	5 mg jednom dnevno. Na dane dijalize dozu treba primijeniti nakon dijalize.

[1] Doza se može povećati na 15 mg jednom dnevno nakon 2 ciklusa ako bolesnik podnosi liječenje.
[2] U bolesnika s početnom dozom od 10 mg, u slučaju smanjenja doze radi liječenja neutropenije ili trombocitopenije 3. ili 4. stupnja ili druge toksičnosti 3. ili 4. stupnja za koju se procijeni da je povezana s lenalidomidom, nemojte primjenjivati dozu nižu od 5 mg svaki drugi dan ili 2,5 mg jednom dnevno.

Nakon početka terapije lenalidomidom, naknadne izmjene doze lenalidomida u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega treba temeljiti na podnošljivosti liječenja svakog pojedinog bolesnika, kako je opisano u prethodnom tekstu.

- Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Lenalidomid nije službeno ispitivan u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i ne postoje specifične preporuke za doziranje.

Način primjene
Peroralna primjena.
Kapsule Lenalidomid Grindeks treba uzimati peroralno otprilike u isto vrijeme svakoga dana predviđenog za uzimanje lijeka. Kapsule se ne smiju otvarati, lomiti ili žvakati. Kapsule treba gutati cijele, po mogućnosti s vodom, s hranom ili bez nje.

Pri vađenju kapsule iz blistera preporučuje se pritisnuti samo jedan kraj kapsule, čime se smanjuje rizik od deformacije ili lomljenja kapsule.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Trudnoća.
- Žene koje su u reproduktivnoj dobi, osim ako ispunjavaju sve uvjete iz Programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se lenalidomid daje u kombinaciji s drugim lijekovima, prije početka liječenja potrebno je pročitati informacije navedene u njima pripadajućim sažecima opisa svojstava lijeka.

Upozorenje za trudnice
Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata za ljude teratogena djelatna tvar koja uzrokuje teške životno ugrožavajuće prirođene anomalije u djeteta. Lenalidomid je u majmuna inducirao malformacije slične onima opisanim s talidomidom (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Ako se lenalidomid uzima tijekom trudnoće, očekuje se teratogeni učinak lenalidomida na ljude.

Svi bolesnici moraju ispuniti uvjete Programa prevencije trudnoće, osim ako postoji pouzdan dokaz da bolesnica nije u reproduktivnoj dobi.

Kriteriji za žene koje nisu u reproduktivnoj dobi:
Smatra se da je bolesnica ili partnerica bolesnika u reproduktivnoj dobi, osim ako ispunjava barem jedan od sljedećih kriterija:

- dob ≥ 50 godina te prirodno amenoroična tijekom ≥ 1 godine (amenoreja nakon terapije protiv raka ili u razdoblju dojenja ne isključuje reproduktivni potencijal);
- prerano zatajivanje rada jajnika koje je potvrdio specijalist ginekologije;
- prethodna obostrana salpingoovarijektomija ili histerektomija;
- XY genotip, Turnerov sindrom, ageneza maternice.

Savjetovanje
Lenalidomid je kontraindiciran za žene u reproduktivnoj dobi, osim ako se ispune svi sljedeći zahtjevi:

- Žena razumije očekivani teratogeni rizik za nerođeno dijete.
- Razumije potrebu za djelotvornom kontracepcijom, bez prekida, najmanje 4 tjedna prije početka liječenja te tijekom cjelokupnog trajanja liječenja kao i najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja.
- Čak i ako žena u reproduktivnoj dobi ima amenoreju, mora se pridržavati svih savjeta za djelotvornu kontracepciju.
- Žena mora biti u stanju pridržavati se mjera djelotvorne kontracepcije.
- Informirana je i shvaća moguće posljedice trudnoće i potrebu za hitnim savjetovanjem u slučaju rizika od trudnoće.
- Shvaća potrebu započinjanja liječenja odmah po izdavanju lenalidomida nakon negativnog testa na trudnoću.
- Shvaća potrebu i prihvaća podvrgnuti se testiranju na trudnoću najmanje svaka 4 tjedna osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda.
- Potvrđuje da razumije rizike i nužne mjere opreza povezane s primjenom lenalidomida.

Za muške bolesnike koji uzimaju lenalidomid, farmakokinetički podaci su pokazali da je lenalidomid prisutan u ljudskoj spermi u iznimno niskim koncentracijama tijekom liječenja te se ne može detektirati u ljudskoj spermi 3 dana nakon prekida uzimanja tvari u zdravih ispitanika (vidjeti dio 5.2). Kao mjera opreza te imajući u vidu posebne populacije s produljenim vremenom eliminacije poput bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, svi muški bolesnici koji uzimaju lenalidomid moraju ispuniti sljedeće uvjete:

- Razumiju očekivani teratogeni rizik ako stupaju u spolne odnose s trudnicom ili ženom u reproduktivnoj dobi.
- Shvaćaju potrebu za uporabom prezervativa u slučaju spolne aktivnosti s trudnicom ili ženom u reproduktivnoj dobi koja ne primjenjuje djelotvornu kontracepciju (čak i ako je muškarac bio podvrgnut vazektomiji), tijekom liječenja i još najmanje 7 dana nakon prekida doze i/ili prestanka liječenja.
- Shvaćaju da u slučaju da partnerica zatrudni za vrijeme njegova liječenja Lenalidomidom Grindeks ili kratkonakon što je prestao uzimati Lenalidomid Grindeks, treba odmah obavijestiti nadležnog liječnika te da se preporučuje partnericu uputiti liječniku specijaliziranom za teratologiju ili s iskustvom u teratologiji zbog procjene i savjeta.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Propisivač mora osigurati za žene u reproduktivnoj dobi:
- da se bolesnica pridržava uvjeta Programa prevencije trudnoće, uključujući potvrdu o odgovarajućoj razini razumijevanja;
- da je bolesnica razumjela prethodno navedene uvjete.

Kontracepcija
Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati barem jednu djelotvornu metodu kontracepcije najmanje 4 tjedna prije početka liječenja, tijekom liječenja i tijekom najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja lenalidomidom te čak u slučaju prekida liječenja, osim ako se bolesnica obveže na apsolutnu i neprekinutu apstinenciju koja će se potvrđivati mjesečno. Ako za bolesnicu nije utvrđena djelotvorna kontracepcija, bolesnicu je potrebno uputiti odgovarajuće osposobljenom zdravstvenom radniku za savjet o kontracepciji kako bi je mogla početi primjenjivati.

Sljedeće se metode kontracepcije smatraju djelotvornima:
- implantat;
- intrauterini uložak za otpuštanje levonorgestrela;
- depo preparat medroksiprogesteronacetata;
- podvezivanje jajovoda;
- spolni odnos samo s partnerom koji je podvrgnut vazektomiji; vazektomija se mora potvrditi dvjema negativnim analizama sperme;
- tablete samog progesterona koje inhibiraju ovulaciju (tj. dezogestrel).

Zbog povećanog rizika od venske tromboembolije u bolesnika s multiplim mijelomom koji uzimaju lenalidomid u kombiniranoj terapiji, a u manjoj mjeri u bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i limfomom plaštenih stanica na monoterapiji lenalidomidom, ne preporučuju se kombinirane peroralne kontracepcijske tablete (vidjeti također dio 4.5). Ako bolesnica trenutno primjenjuje kombiniranu oralnu kontracepciju, treba je zamijeniti nekom od prethodno navedenih djelotvornih metoda. Rizik od venske tromboembolije postoji narednih 4 do 6 tjedana nakon prekida liječenja kombiniranim oralnim kontraceptivima. Djelotvornost steroidnih kontraceptiva može biti umanjena tijekom istodobnog liječenja deksametazonom (vidjeti dio 4.5).

Implantati i intrauterini ulošci koji otpuštaju levonorgestrel povezani su s povećanim rizikom od infekcije u vrijeme umetanja te s neredovitim vaginalnim krvarenjem. Treba uzeti u obzir profilaktičku primjenu antibiotika, posebice u bolesnica s neutropenijom.

Intrauterini ulošci koji oslobađaju bakar se općenito ne preporučuju zbog mogućih rizika od infekcije u vrijeme umetanja te gubitka krvi menstrualnim krvarenjem, što može ugroziti bolesnicu s neutropenijom ili trombocitopenijom.

Testiranje na trudnoću
U skladu s lokalnom praksom, testovima na trudnoću osjetljivosti od najmanje 25 mIU/mL, moraju se pod liječničkim nadzorom podvrgnuti žene u reproduktivnoj dobi kako je to opisano u nastavku. Taj zahtjev uključuje žene u reproduktivnoj dobi koje primjenjuju apsolutnu i neprekinutu apstinenciju. U idealnom slučaju testiranje na trudnoću treba obaviti isti dan kad i propisivanje i izdavanje lijeka. Do izdavanja lenalidomida ženama u reproduktivnoj dobi treba doći unutar 7 dana od propisivanja.

Prije početka liječenja
Test na trudnoću pod liječničkim nadzorom treba provesti tijekom konzultacija kada se propisuje lenalidomid ili 3 dana prije posjeta liječniku propisivaču kada bolesnica primjenjuje djelotvornu kontracepciju najmanje 4 tjedna. Test treba potvrditi da bolesnica nije trudna u vrijeme početka liječenja lenalidomidom.

Praćenje i završetak liječenja
Test na trudnoću pod liječničkim nadzorom treba ponavljati najmanje svaka 4 tjedna, uključujući najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja, osim u slučaju potvrđenog podvezivanja jajovoda. Te testove

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

na trudnoću treba provoditi na dan posjeta liječniku prilikom kojeg se propisuje lijek ili 3 dana prije posjeta propisivaču.

Dodatne mjere opreza
Bolesnike treba upozoriti da nikada ne daju svoj lijek drugoj osobi te da sve neiskorištene kapsule vrate svom ljekarniku po završetku liječenja radi sigurnog zbrinjavanja.

Bolesnici ne smiju darivati krv, sjeme ili spermu tijekom liječenja (uključujući i vrijeme privremenog prekida) te još najmanje 7 dana nakon prekida liječenja lenalidomidom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i njegovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama (vidjeti dio 6.6).

Edukacijski materijali, ograničenja propisivanja i izdavanja lijeka
Kako bi pomogao bolesnicima u izbjegavanju fetalne izloženosti lenalidomidu, nositelj odobrenja će zdravstvene radnike snabdjeti edukacijskim materijalima da naglasi upozorenja o očekivanoj teratogenosti lenalidomida, pruži savjet o kontracepciji prije početka liječenja te ponudi smjernice o potrebi testiranja na trudnoću. Liječnik koji propisuje lijek mora upoznati bolesnike s očekivanim teratogenim rizikom i strogim mjerama prevencije trudnoće kako je to navedeno u programu prevencije trudnoće, i dati im odgovarajuću edukacijsku brošuru za bolesnike, karticu za bolesnika i/ili ekvivalentni materijal prema dogovoru sa svakim nacionalnim nadležnim tijelom. U suradnji s nacionalnim nadležnim tijelom uveden je program kontroliranog pristupa lijeku koji uključuje uporabu kartice za bolesnika i/ili ekvivalentnog materijala za kontrolu propisivanja i/ili izdavanja lijeka te prikupljanje detaljnih podataka povezanih s indikacijom, kako bi se na nacionalnom teritoriju pažljivo nadzirala upotreba lijeka izvan odobrenih indikacija. U idealnom slučaju testiranje na trudnoću treba obaviti isti dan kad i propisivanje i izdavanje lijeka. Izdavanje lenalidomida ženama u reproduktivnoj dobi treba uslijediti unutar 7 dana od propisivanja te nakon negativnog testa na trudnoću provedenog pod medicinskim nadzorom. Ženama u reproduktivnoj dobi na jedan recept se može propisati terapija za najviše 4 tjedna liječenja prema režimima doziranja za odobrene indikacije (vidjeti dio 4.2), a svim drugim bolesnicima za najviše 12 tjedana liječenja.

Druga posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi
Infarkt miokarda
Infarkt miokarda prijavljen je u bolesnika koji su primali lenalidomid, posebice u onih s prethodno utvrđenim čimbenicima rizika i u prvih 12 mjeseci kada se primjenjivao u kombinaciji s deksametazonom. Bolesnike s utvrđenim čimbenicima rizika, uključujući i prethodnu trombozu, treba pomno nadzirati i poduzeti mjere kako bi se smanjili svi promjenjivi čimbenici rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija).

Događaji venske i arterijske tromboembolije
U bolesnika s multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida s deksametazonom povezana je s povećanim rizikom od venske tromboembolije (pretežno duboke venske tromboze i plućne embolije). Opaženi rizik od venske tromboembolije bio je manji kada se lenalidomid kombinirao s melfalanom i prednizonom.

U bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i limfomom plaštenih stanica, monoterapija lenalidomidom bila je povezana s manjim rizikom od venske tromboembolije (pretežno duboke venske tromboze i plućne embolije) nego što je to u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u kombiniranoj terapiji (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

U bolesnika s multiplim mijelomom, kombinacija lenalidomida s deksametazonom povezana je s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (pretežno infarkta miokarda i cerebrovaskularnog događaja), a opažena je u manjem opsegu u kombinaciji lenalidomida s melfalanom i prednizonom. Rizik od arterijske tromboembolije je manji u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u monoterapiji nego što je to u bolesnika s multiplim mijelomim liječenih lenalidomidom u kombiniranoj terapiji.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Kao posljedica toga bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za tromboemboliju - uključujući prethodnu trombozu – treba pomno nadzirati. Treba poduzeti mjere kako bi se smanjili svi promjenjivi čimbenici rizika (npr. pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija). Istodobna primjena eritropoetskih lijekova ili prethodna anamneza tromboembolijskih događaja može također povećati trombotski rizik u tih bolesnika. Eritropoetske lijekove ili druge lijekove koji mogu povećati rizik od tromboze, poput hormonskog nadomjesnog liječenja, treba stoga primjenjivati oprezno u bolesnika s multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid s deksametazonom. Ako je koncentracija hemoglobina iznad 12 g/dl, treba obustaviti liječenje eritropoetskim lijekovima.

Bolesnicima i liječnicima se savjetuje da obrate pozornost na znakove i simptome tromboembolije. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako razviju simptome poput nedostatka zraka, bolova u prsištu, oticanja ruku ili nogu. Treba preporučiti profilaktičke antitrombotike, posebice u bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika za trombozu. Odluku o primjeni antitrombotskih profilaktičkih mjera treba donijeti nakon pažljive procjene postojećih čimbenika rizika za svakog pojedinog bolesnika.

Ako bolesnik iskusi bilo kakve tromboembolijske događaje, liječenje se mora prekinuti te početi sa standardnom antikoagulacijskom terapijom. Nakon što je bolesnik stabiliziran na antikoagulansima te su sve komplikacije tromboembolijskog događaja zbrinute, može se opet početi s liječenjem lenalidomidom u početnoj dozi ovisno o procjeni odnosa koristi i rizika. Bolesnik treba nastaviti antikoagulacijsku terapiju tijekom liječenja lenalidomidom.

Plućna hipertenzija
U bolesnika liječenih lenalidomidom zabilježeni su slučajevi plućne hipertenzije, neki od njih sa smrtnim ishodom. Prije početka i tijekom terapije lenalidomidom potrebno je procijeniti bolesnike s obzirom na moguće znakove i simptome podležeće kardiopulmonalne bolesti.

Neutropenija i trombocitopenija
Glavne toksičnosti koje ograničavaju dozu lenalidomida uključuju neutropeniju i trombocitopeniju. Na početku liječenja, svaki tjedan tijekom prvih 8 tjedana liječenja lenalidomidom te nakon toga svaki mjesec, treba obaviti pretrage kompletne krvne slike, uključujući broj bijelih krvnih stanica s diferencijalnim brojem stanica, broj trombocita, hemoglobin i hematokrit zbog moguće pojave citopenija. U bolesnika s limfomom plaštenih stanica kontrolu treba provoditi svaka 2 tjedna u 3. i 4. ciklusu, a zatim na početku svakog ciklusa. U bolesnika s folikularnim limfomom, kontrolu treba provoditi jednom tjedno tijekom prva 3 tjedna 1. ciklusa (28 dana), svaka 2 tjedna od 2. do 4. ciklusa, a poslije toga na početku svakog ciklusa. Možda će biti potrebno prekinuti primjenu i/ili smanjiti dozu lenalidomida (vidjeti dio 4.2).
U slučaju neutropenije, potrebno je razmotriti primjenu čimbenika rasta u zbrinjavanju bolesnika. Bolesnicima treba savjetovati da što prije prijave febrilne epizode.
Bolesnicima i liječnicima savjetuje se da obrate pozornost na znakove i simptome krvarenja, uključujući petehije i epistakse, posebice u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati sklonost krvarenju (vidjeti dio 4.8 Hemoragijski poremećaji).
Potreban je oprez kod istodobne primjene lenalidomida s drugim mijelosupresivnim lijekovima.

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji su bili podvrgnuti transplantaciji autologni matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom

Nuspojave od CALGB 100104 obuhvaćale su događaje nakon visoke doze melfalana (engl. *high-dose melphalan*, HDM) i ASCT-a (HDM/ACST) kao i događaje iz razdoblja održavanja. Druga analiza identificirala je događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja. U IFM 2005-02 nuspojave su bile samo iz razdoblja održavanja liječenja.

Sveukupno, neutropenija 4. stupnja zabilježena je većom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa skupinama na terapiji održavanja placebom u 2 ispitivanja koja su procjenjivala održavanje lenalidomidom u bolesnika s NDMM-om koji su podvrgnuti ASCT-u (32,1% naspram 26,7% [16,1% naspram 1,8% nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 16,4% naspram 0,7% u ispitivanju IFM 2005-02). Neutropenija kao štetan događaj nastao tijekom

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

liječenja, dovela je do prestanka primjene lenalidomida u 2,2% bolesnika u ispitivanju CALGB 100104 te 2,4% bolesnika u ispitivanju IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sličnom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa skupinama na terapiji održavanja placebom u oba ispitivanja (0,4% naspram 0,5% [0,4% naspram 0,5% nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 0,3% naspram 0% u ispitivanju IFM 2005-02). Bolesnike treba savjetovati da brzo prijave febrilne epizode, možda će biti potreban prekid liječenja i/ili smanjenje doze (vidjeti dio 4.2).

Trombocitopenija 3. ili 4. stupnja zabilježena je većom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa skupinama na terapiji održavanja placebom u ispitivanjima koja su procjenjivala održavanje lenalidomidom u bolesnika s NDMM-om koji su podvrgnuti ASCT-u (37,5% naspram 30,3% [17,9% naspram 4,1% nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 13,0% naspram 2,9% u ispitivanju IFM 2005-02). Bolesnicima i liječnicima se savjetuje da obrate pozornost na pojavu znakova i simptoma krvarenja, uključujući petehije i epistakse, a posebice u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati sklonost krvarenju (vidjeti dio 4.8, Hemoragijski poremećaji).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom

Neutropenija 4. stupnja opažena je s manjom učestalošću u skupini koja je primala lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom (RVd) nego u skupini koja je primala Rd terapiju kao komparator (lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom) (2,7% naspram 5,9%) u ispitivanju SWOG S0777. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sa sličnom učestalošću u skupini RVd i skupini Rd (0,0% naspram 0,4%). Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave febrilne epizode; možda će biti potrebno prekinuti liječenje i/ili smanjiti dozu (vidjeti dio 4.2).

Trombocitopenija 3. ili 4. stupnja opažena je s većom učestalošću u skupini RVd nego u skupini koja je primala Rd terapiju kao komparator (17,2% naspram 9,4%).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s niskom dozom deksametazona

Neutropenija 4. stupnja opažena je u skupini koja je primala lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom (Rd) u manjem opsegu nego u skupini koja je primala komparator (8,5% za Rd [kontinuirano liječenje] i Rd18 [liječenje tijekom 18 ciklusa od četiri tjedna], u usporedbi s 15% u skupini koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, vidjeti dio 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stupnja podudarale su se sa skupinom koja je primala komparator (0,6% u skupini koja je primala Rd i Rd18 lenalidomid/deksametazon, u usporedbi s 0,7% u skupini koja je primala melfalan/prednizon/talidomid, vidjeti dio 4.8).

Trombocitopenija 3. ili 4. stupnja opažena je u manjem opsegu u skupinama koje su primale Rd i Rd18 nego u skupini koja je primala komparator (8,1% naspram 11,1%).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

Kombinacija lenalidomida s melfalanom i prednizonom u kliničkim ispitivanjima bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s većom incidencijom neutropenije 4. stupnja (34,1% u skupini bolesnika liječenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom, iza čega je slijedio lenalidomid [MPR+R] i bolesnika liječenih melfalanom, prednizonom i lenalidomidom iza čega je slijedio placebo [MPR+p] u usporedbi sa 7,8% bolesnika liječenih MPp+p; vidjeti dio 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stupnja rijetko su opažene (1,7% u bolesnika liječenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u usporedbi s 0,0% u bolesnika liječenih s MPp+p; vidjeti dio 4.8).

Kombinacija lenalidomida s melfalanom i prednizonom u bolesnika s multiplim mijelomom povezana je s većom incidencijom trombocitopenije 3. stupnja i 4. stupnja (40,4% u bolesnika liječenih kombinacijom MPR+R/MPR+p u usporedbi s 13,7% u bolesnika liječenih s MPp+p; vidjeti dio 4.8).

- Multipli mijelom: bolesnici uz najmanje jednu prethodnu terapiju

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom i najmanje jednom prethodnom terapijom povezana je s višom incidencijom neutropenije 4. stupnja (5,1% u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 0,6% bolesnika koji su primali placebo/deksametazon; vidjeti dio 4.8). Epizode febrilne neutropenije 4. stupnja primijećene su rijetko (0,6% u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 0,0% u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon; vidjeti dio 4.8).

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom povezana je s višom incidencijom trombocitopenije 3. i 4. stupnja (9,9%, odnosno 1,4% u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 2,3% i 0,0% u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon; vidjeti dio 4.8).

- Mijelodisplastični sindromi

Liječenje lenalidomidom u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromom povezano je s višom incidencijom 3. i 4. stupnja neutropenije i trombocitopenije, u usporedbi s bolesnicima koji primaju placebo (vidjeti dio 4.8).

- Limfom plaštenih stanica

Liječenje lenalidomidom u bolesnika s limfomom plaštenih stanica povezano je s višom incidencijom neutropenije 3. i 4. stupnja u usporedbi s bolesnicima kontrolne skupine (vidjeti dio 4.8).

- Folikularni limfom

Kombinacija lenalidomida s rituksimabom u bolesnika s folikularnim limfomom povezana je s višom incidencijom neutropenije 3. ili 4. stupnja nego što je to u bolesnika iz skupine koja je primala placebo/rituksimab. Febrilna neutropenija i trombocitopenija 3. ili 4. stupnja češće su opažene u skupini koja je primala lenalidomid/rituksimab (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji funkcije štitne žlijezde

Prijavljeni su slučajevi hipotireoidizma i slučajevi hipertireoidizma. Prije početka liječenja preporučuje se optimalna kontrola pridruženih bolesti koje utječu na funkciju štitne žlijezde. Preporučuje se funkciju štitne žlijezde provjeriti na početku te nadzirati tijekom liječenja.

Periferna neuropatija

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu, za koji se zna da uzrokuje tešku perifernu neuropatiju. Nije opažen porast u broju perifernih neuropatija kada se u liječenju novodijagnosticiranog multiplog mijeloma lenalidomid primjenjivao u kombinaciji s deksametazonom, ili melfalanom i prednizonom, kao monoterapija, ili kod dugotrajne primjene lenalidomida.

Kombinacija lenalidomida s intravenski primjenjivanim bortezomibom i deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom povezana je s većom učestalošću periferne neuropatije. Učestalost je bila manja kada se bortezomib primjenjivao supkutano. Za dodatne informacije vidjeti dio 4.8 i sažetak opisa svojstava lijeka za bortezomib.

Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora

S obzirom na to da lenalidomid iskazuje antineoplastičnu aktivnost, mogu se pojaviti komplikacije sindroma lize tumora. Prijavljeni su slučajevi sindroma lize tumora i reakcija razbuktavanja tumora, uključujući smrtne slučajeve (vidjeti dio 4.8. Rizik od sindroma lize tumora i reakcije razbuktavanja tumora postoji u onih bolesnika koji imaju veliko opterećenje tumorskom masom prije liječenja. Kada se tim bolesnicima uvodi liječenje lenalidomidom, potrebno je postupati oprezno. Te bolesnike treba pomno nadzirati, osobito tijekom prvog ciklusa liječenja ili povišenja doze, te poduzimati odgovarajuće mjere opreza.

- Limfom plaštenih stanica

Preporučuje se pažljivi nadzor i procjena reakcije razbuktavanja tumora. Rizik od reakcije razbuktavanja tumora može postojati u bolesnika s visokim međunarodnim prognostičkim indeksom za limfom plaštenih stanica (engl. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) u trenutku

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

postavljanja dijagnoze ili s velikom tumorskom masom (najmanje jedna lezija ≥ 7 cm u najduljem promjeru) na početku. Reakcija razbuktavanja tumora može oponašati napredovanje bolesti. U ispitivanjima MCL-002 i MCL-001, u bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora 1. i 2. stupnja, simptomi te reakcije liječeni su kortikosteroidima, NSAIL-ovima i/ili opioidnim analgeticima. Odluku o poduzimanju terapijskih mjera za liječenje reakcije razbuktavanja tumora treba donijeti nakon pažljive kliničke procjene svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

- Folikularni limfom

Preporučuje se pažljivi nadzor i procjena reakcije razbuktavanja tumora. Razbuktavanje tumora može oponašati napredovanje bolesti. U bolesnika s reakcijom razbuktavanja tumora 1. i 2. stupnja, simptomi reakcije razbuktavanja tumora liječeni su kortikosteroidima, NSAIL-ovima i/ili opioidnim analgeticima. Odluku o poduzimanju terapijskih mjera za liječenje reakcije razbuktavanja tumora treba donijeti nakon pažljive kliničke procjene svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Preporučuje se pažljivi nadzor i procjena reakcije razbuktavanja tumora. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani i primati profilaksu protiv sindroma lize tumora, uz provođenje biokemijskih laboratorijskih pretraga jednom tjedno tijekom prvog ciklusa ili dulje, kako je klinički indicirano (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Opterećenje tumorskom masom

- Limfom plaštenih stanica

Lenalidomid se ne preporučuje za liječenje bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom ako postoje druge mogućnosti liječenja.

Preuranjena smrt

U ispitivanju MCL-002 zabilježeno je sveukupno vidljivo povećanje broja preuranjenih smrti (unutar 20 tjedana). Bolesnici s velikim opterećenjem tumorskom masom na početku, pod povećanim su rizikom od preuranjene smrti; 16/81 (20%) preuranjenih smrtnih slučajeva bilo je u skupini koja je primala lenalidomid, a 2/28 (7%) preuranjenih smrtnih slučajeva u kontrolnoj skupini. Unutar 52 tjedna te brojke iznosile su 32/81 (40%) odnosno 6/28 (21%) (vidjeti dio 5.1).

Štetni događaji

U ispitivanju MCL-002, tijekom 1. ciklusa liječenja obustavljena je terapija za 11/81 (14%) bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom u skupini koja je primala lenalidomid naspram 1/28 (4%) u kontrolnoj skupini. Glavni razlog te obustave liječenja u bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom tijekom 1. ciklusa u skupini liječenoj lenalidomidom bili su štetni događaji; 7/11 (64%). Stoga bolesnike s velikim opterećenjem tumorskom masom treba pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.8) uključujući znakove reakcije razbuktavanja tumora. Za prilagodbe doze kod reakcije razbuktavanja tumora vidjeti dio 4.2. Veliko opterećenje tumorskom masom definirano je kao najmanje jedna lezija s ≥ 5 cm u promjeru ili 3 lezije ≥ 3 cm.

Alergijske reakcije i teške kožne reakcije

U bolesnika liječenih lenalidomidom prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija koje obuhvaćaju angioedem, anafilaktičku reakciju i teške kožne reakcie, uklučujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (vidjeti dio 4.8). Liječnici koji propisuju lijek moraju upozoriti bolesnike na znakove i simptome tih reakcija i uputiti ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako razviju te simptome. Primjenu lenalidomida treba prekinuti u slučaju angioedema, anafilaktičke reakcije, eksfolijativnog ili buloznog osipa ili sumnje na Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu ili reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima i više se ne smije uvoditi nakon prekida zbog tih reakcija. Prekid ili obustavu liječenja lenalidomidom treba razmotriti u slučaju drugih oblika kožnih reakcija, ovisno o njihovoj težini. Bolesnike koji su imali prethodne alergijske reakcije za vrijeme liječenja talidomidom treba pomno nadzirati jer je u literaturi zabilježena moguća križna reakcija između lenalidomida i talidomida. Bolesnici s anamnezom teškog osipa koji je povezan s liječenjem talidomidom ne smiju primati lenalidomid.

Druge primarne zloćudne bolesti

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Porast drugih primarnih zloćudnih bolesti primijećen je u kliničkim ispitivanjima prethodno liječenih bolesnika s mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon (3,98 na 100 osoba-godina) u usporedbi s kontrolnim skupinama (1,38 na 100 osoba-godina). Neinvazivne druge primarne zloćudne bolesti uključuju rak bazalnih ili pločastih stanica kože. Većina invazivnih drugih primarnih zloćudnih bolesti bili su zloćudni solidni tumori.

U kliničkim ispitivanjima bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za transplantaciju, opažena stopa incidencije drugih primarnih hematoloških zloćudnih bolesti (slučajevi akutne mijeloične leukemije (AML), mijelodisplastičnog sindroma (MDS)) bila je 4,9 puta veća u bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s melfalanom i prednizonom do napredovanja bolesti (1,75 na 100 osoba-godina) u usporedbi s onima koji su primali melfalan u kombinaciji s prednizonom (0,36 na 100 osoba-godina).

Porast stope incidencije od 2,12 puta za solidne tumore kao druge primarne zloćudnne bolesti, opažen je u bolesnika koji su primali lenalidomid (9 ciklusa) u kombinaciji s melfalanom i prednizonom (1,57 na 100 osoba-godina) u usporedbi s onima koji su primali melfalan u kombinaciji s prednizonom (0,74 na 100 osoba-godina).

U bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti ili tijekom 18 mjeseci, stopa incidencije drugih primarnih hematoloških zloćudnih bolesti (0,16 na 100 osoba-godina) nije bila povećana u usporedbi s talidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom (0,79 na 100 osoba-godina).

U bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom do napredovanja bolesti ili tijekom 18 mjeseci (1,58 na 100 osoba-godina), opažen je porast stope incidencije solidnih tumora kao drugih primarnih zloćudnih bolesti od 1,3 puta u usporedbi s talidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom (1,19 na 100 osoba-godina).

U bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su primali lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom, stopa incidencije hematoloških drugih primarnih zloćudnih bolesti bila je 0,00 – 0,16 na 100 osoba-godina, a stopa incidencije solidnih tumora kao drugih primarnih zloćudnih bolesti 0,21 – 1,04 na 100 osoba-godina.

Povećan rizik drugih primarnih malignih bolesti povezanih s lenalidomidom relevantan je također u kontekstu NDMM-a nakon transplantacije matičnih stanica. Iako taj rizik nije još potpuno definiran, potrebno ga je uzeti u obzir prilikom razmatranja primjene i same primjene lijeka Lenalidomid Grindeks u takvim okolnostima.

Stopa incidencije hematoloških zloćudnih bolesti, prvenstveno AML, MSD i malignih bolesti B-stanica (uključujući Hodgkinov limfom), bila je 1,31 na 100 osoba-godina za skupinu na lenalidomidu i 0,58 na 100 osoba-godina za skupinu na placebu (1,02 na 100 osoba-godina za bolesnike izložene lenalidomidu nakon transplantacije autolognih matičnih stanica i 0,60 na 100 osoba-godina za bolesnike koji nisu izlagani lenalidomidu nakon transplantacije autolognih matičnih stanica).

Stopa incidencije solidnih tumora kao druge primarne maligne bolesti bila je 1,36 na 100 osoba-godina za skupine na lenalidomidu i 1,05 na 100 osoba-godina za skupine na placebu (1,26 na 100 osoba-godina za bolesnike izložene lenalidomidu nakon transplantacije autolognih matičnih stanica i 0,60 na 100 osoba-godina za bolesnike koji nisu izlagani lenalidomidu nakon transplantacije autolognih matičnih stanica).

Rizik od pojave drugih primarnih hematoloških zloćudnih bolesti mora se uzeti u obzir prije početka liječenja lenalidomidom, bilo u kombinaciji s melfalanom ili neposredno nakon visoke doze melfalana i transplantacije autolognih matičnih stanica. Liječnici trebaju pažljivo procijeniti bolesnike prije i tijekom liječenja uporabom standardnih testova probira na pojavu drugih primarnih zloćudnih bolesti i započeti liječenje prema potrebi.

Napredovanje bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju kod mijelodisplastičnog sindroma niskog i srednjeg - 1 rizika

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

- Kariotip

Početne varijable koje uključuju kompleksnu citogenetiku povezane su s napredovanjem bolesti u AML u bolesnika koji su ovisni o transfuzijama i imaju prisutnu deleciju 5q. U kombiniranoj analizi dvaju kliničkih ispitivanja lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima niskog i srednjeg-1 rizika, ispitanici s kompleksnom citogenetikom imali su najviše procijenjen 2-godišnji kumulativni rizik od napredovanja bolesti u AML (38,6%). Procijenjena 2-godišnja stopa napredovanja bolesti u AML u bolesnika s izoliranom prisutnom delecijom 5q iznosila je 13,8% u usporedbi sa 17,3% u bolesnika s delecijom 5q i jednom dodatnom citogenetskom anomalijom.
Posljedično tomu, omjer koristi/rizika lenalidomida kada je mijelodisplastični sindrom povezan s delecijom 5q i kompleksnom citogenetikom nije poznat.

- Status TP53

Mutacija TP53 prisutna je u 20 do 25% bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima niskog rizika i delecijom 5q te se povezuje s povećanim rizikom od napredovanja bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju. U post-hoc analizi kliničkog ispitivanja lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima niskog i srednjeg-1 rizika (MDS-004), procijenjena 2-godišnja stopa napredovanja u AML iznosila je 27,5% u bolesnika s pozitivnim IHC-p53 (1% granične vrijednosti snažne nuklearne obojenosti primjenom imunološko-histokemijske procjene proteina p53 kao zamjena za status mutacije TP53) i 3,6% u bolesnika s negativnim IHC-p53 (p = 0,0038) (vidjeti dio 4.8).

Napredovanje bolesti u druge zloćudne bolesti kod limfoma plaštenih stanica
Kod limfoma plaštenih stanica, prepoznati su rizici za AML, zloćudne bolesti B-stanica te nemelanomske oblike raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC).

Druge primarne zloćudne bolesti kod folikularnog limfoma
U ispitivanju relapsnog/refraktornog indolentnog ne-Hodginovog limfoma (iNHL), u koje su bili uključeni bolesnici s relapsnim/refraktornim folikularnim limfomom, nije opažen povećan rizik od drugih primarnih zloćudnih bolesti u skupini koja je primala lenalidomid/rituksimab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo/rituksimab. Incidencije AML-a kao druge primarne hematološke zloćudne bolesti bila je 0,29 na 100 osoba-godina u skupini koja je primala lenalidomid/rituksimab u usporedbi s 0,29 na 100 osoba-godina u bolesnika koji su primali placebo/rituksimab. Stopa incidencije hematoloških tumora plus solidni tumori kao druge primarne zloćudne bolesti (osim nemelanomskih oblika raka kože) bila je 0,87 na 100 osoba-godina u skupini koja je primala lenalidomid/rituksimab u usporedbi s 1,17 na 100 osoba-godina u skupini koja je primala placebo/rituksimab s medijanom praćenja od 30,59 mjeseci (raspon od 0,6 do 50,9 mjeseci).

Nemelanomski oblici raka kože prepoznati su rizici, a obuhvaćaju karcinome pločastih stanica ili karcinome bazalnih stanica kože.

Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave druge primarne zloćudne bolesti. Kada se odlučuje o liječenju lenalidomidom, potrebno je uzeti u obzir moguću korist lenalidomida za bolesnika i rizik od druge primarne zloćudne bolesti.

Poremećaji funkcije jetre
Zatajenje jetre, uključujući smrtne slučajeve, prijavljeno je u bolesnika liječenih lenalidomidom u kombiniranoj terapiji: prijavljeno je akutno zatajenje jetre, toksični hepatitis, citolitički hepatitis, kolestatski hepatitis i mješoviti citolitički/kolestatski hepatitis. Mehanizam teške jatrogene hepatotoksičnosti ostaje nepoznat, iako u nekim slučajevima prethodno postojeća virusna bolest jetre, povišene početne razine jetrenih enzima i moguće liječenje antibioticima mogu biti čimbenici rizika.

Često su prijavljeni abnormalni rezultati testova funkcije jetre, a općenito su bili asimptomatski i reverzibilni nakon prekida liječenja. Nakon povratka parametara na početne vrijednosti može se razmišljati o liječenju nižom dozom.

Lenalidomid se izlučuje putem bubrega. Važno je prilagoditi dozu bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega kako bi se izbjegle plazmatske razine koje mogu povećati rizik od pojačanih hematoloških nuspojava ili hepatotoksičnosti. Preporučuje se nadzor jetrene funkcije, posebice u slučaju prošle ili

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

istodobne virusne infekcije jetre ili kada se lenalidomid kombinira s lijekovima za koje je utvrđeno da su povezani s disfunkcijom jetre.

Infekcija uz prisutnu neutropeniju ili bez nje
Bolesnici s multiplim mijelomom skloni su razvoju infekcija uključujući pneumoniju. Viša stopa infekcija opažena je uz lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom nego uz MPT (melfalan, prednizon i talidomid) u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji nisu prikladni za transplantaciju, te uz održavanje lenalidomidom u usporedbi s placebom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica. Infekcije ≥ 3. stupnja događale su se u prisutnosti neutropenije u manje od jedne trećine bolesnika. Bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za infekcije treba pomno pratiti. Svim bolesnicima treba savjetovati da na prvi znak infekcije (npr. kašalj, vrućica itd.) što prije potraže medicinsku pomoć čime će omogućiti da se ranim zbrinjavanjem umanji težina.

Reaktivacije virusa
U bolesnika koji su primali lenalidomid zabilježeni su slučajevi reaktivacije virusa, uključujući ozbiljne slučajeve reaktivacije virusa herpes zostera ili hepatitisa B (HBV).

Neki od tih slučajeva reaktivacije virusa imali su smrtni ishod.

Neki slučajevi reaktivacije herpes zostera rezultirali su diseminiranim herpes zosterom, herpes zoster meningitisom ili oftalmičkim herpes zosterom, što je zahtijevalo privremeni ili trajni prekid liječenja lenalidomidom i odgovarajuće liječenje protiv virusa.

Reaktivacija hepatitisa B rijetko je zabilježena u bolesnika koji su primali lenalidomid, a prethodno su bili zaraženi virusom hepatitisa B (HBV). U nekim od tih slučajeva bolest je napredovala do akutnog zatajenja jetre, što je za posljedicu imalo prekid primjene lenalidomida i odgovarajuće liječenje protiv virusa. Status s obzirom na virus hepatitisa B treba ustanoviti prije započinjanja liječenja lenalidomidom. Bolesnicima za koje se testom ustanovi da su pozitivni na infekciju HBV-om, preporučuje se da se posavjetuju s liječnikom specijalistom za liječenje hepatitisa B. Potreban je oprez kada se lenalidomid primjenjuje u bolesnika koji su prethodno bili zaraženi HBV-om, uključujući bolesnike koji su anti-HBc pozitivni ali HBsAg negativni. Te bolesnike treba tijekom cijele terapije pomno pratiti zbog znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om.

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija
Pri primjeni lenalidomida prijavljeni su slučajevi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Slučajevi PML-a zabilježeni su nekoliko mjeseci do nekoliko godina nakon početka liječenja lenalidomidom. Ti su slučajevi obično prijavljeni u bolesnika koji istodobno uzimaju deksametazon ili koji su prethodno liječeni drugom imunosupresivnom kemoterapijom. Liječnici trebaju pratiti bolesnike u redovitim intervalima i trebaju uzeti u obzir PML u diferencijalnoj dijagnozi u bolesnika s novim ili pogoršavajućim neurološkim simptomima, kognitivnim ili bihevioralnim znakovima ili simptomima. Bolesnicima također treba savjetovati da obavijeste svoje partnere ili njegovatelje o liječenju jer oni mogu primijetiti simptome kojih bolesnik nije svjestan.

Dijagnostička obrada za utvrđivanje PML-a treba se temeljiti na neurološkom pregledu, magnetskoj rezonanciji mozga, analizi cerebrospinalnog likvora na DNK virusa JC (JCV) metodom lančane reakcije polimerazom (PCR) ili biopsijom mozga s testiranjem na JCV. Negativni rezultat metode PCR za JCV ne isključuje PML. Ako se ne postavi druga dijagnoza, potrebno je daljnje praćenje i procjenjivanje bolesnika.

Ako se sumnja na PML, daljnje doziranje mora se obustaviti do isključenja PML-a. Ako je PML potvrđen, primjena lenalidomida mora se trajno prekinuti.

- Bolesnici s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom

Viša stopa nepodnošenja (nuspojave 3. ili 4. stupnja, ozbiljne nuspojave, obustava liječenja) opažena je u bolesnika u dobi > 75 godina, ISS stupanj III, ECOG PS ≥ 2 ili CLcr < 60 mL/min kada se lenalidomid davao u kombinaciji. Bolesnicima se mora pažljivo procijeniti sposobnost podnošenja lenalidomida

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

davanog u kombinaciji, vodeći računa o dobi i o vrijednostima ISS stupanj III, ECOG PS ≥ 2 ili CLcr < 60 mL/min (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

Katarakta
Veća učestalost katarakte zabilježena je u bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom, osobito na dulje vrijeme. Preporučuje se redovito praćenje vida.

Intolerancija laktoze
Kapsule lijeka Lenalidomid Grindeks sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Eritropoetske lijekove ili druge lijekove koji mogu povećati rizik od tromboze, poput hormonskog nadomjesnog liječenja, treba upotrebljavati oprezno u bolesnika s multiplim mijelomom koji primaju lenalidomid s deksametazonom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Oralni kontraceptivi
Nije provedeno ispitivanje interakcija s oralnim kontraceptivima. Lenalidomid nije induktor enzima. U jednom *in vitro* ispitivanju s ljudskim hepatocitima, lenalidomid testiran u različitim koncentracijama nije inducirao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Stoga se indukcija koja dovodi do smanjene djelotvornosti lijekova, uključujući i hormonske kontraceptive, ne očekuje kod primjene samog lenalidomida. Međutim, poznato je da je deksametazon slabi do umjereni induktor CYP3A4 te je vjerojatno da će također utjecati na druge enzime, kao i transportere. Ne može se isključiti da će djelotvornost oralnih kontraceptiva možda biti smanjena tijekom liječenja. Moraju se poduzeti učinkovite mjere kako bi se izbjegla trudnoća (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Varfarin
Istodobna primjena ponovljenih doza od 10 mg lenalidomida nije imala učinka na farmakokinetiku pojedinačne doze R- i S- varfarina. Istodobna primjena pojedinačne doze od 25 mg varfarina nije imala učinka na farmakokinetiku lenalidomida. Međutim, nije poznato postoji li interakcija tijekom kliničke primjene (istodobno liječenje s deksametazonom). Deksametazon je slabi do umjereni induktor enzima i njegov učinak na varfarin nije poznat. Tijekom liječenja preporučuje se pomno praćenje koncentracije varfarina.

Digoksin
Istodobna primjena s lenalidomidom u dozi od 10 mg jedanput na dan povećala je plazmatsku izloženost digoksinu (0,5 mg, pojedinačna doza) za 14% uz interval pouzdanosti od 90% [0,52%-28,2%]. Nije poznato hoće li učinak biti različit u kliničkoj primjeni (veće doze lenalidomida i istodobno liječenje s deksametazonom). Stoga se preporučuje nadzor koncentracije digoksina tijekom liječenja lenalidomidom.

Statini
Postoji povećan rizik od rabdomiolize kada se statini primjenjuju s lenalidomidom, koji može biti jednostavno aditivan. Bolesnike se mora intenzivno klinički i laboratorijski nadzirati, osobito tijekom prvih tjedana liječenja.

Deksametazon
Istodobna primjena pojedinačne doze ili ponovljenih doza deksametazona (40 mg jedanput na dan) nije imala klinički značajan učinak na farmakokinetiku ponovljenih doza lenalidomida (25 mg jedanput na dan).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Interakcije s inhibitorima P-glikoproteina (P-gp)
In vitro, lenalidomid je supstrat P-gp-a, ali nije inhibitor P-gp-a. Istodobna primjena ponovljenih doza jakog inhibitora P-gp-a kinidina (600 mg, dvaput dnevno) ili umjerenog inhibitora/supstrata P-gp-a temsirolimusa (25 mg) nema klinički značajan učinak na farmakokinetiku lenalidomida (25 mg). Istodobna primjena lenalidomida (25 mg) ne mijenja farmakokinetiku temsirolimusa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Zbog teratogenog potencijala, lenalidomid se mora propisivati u okviru Programa prevencije trudnoće (vidjeti dio 4.4), osim ako postoji pouzdan dokaz da bolesnica nije u reproduktivnoj dobi.

Žene u reproduktivnoj dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena
Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu metodu kontracepcije. Ako žena liječena lenalidomidom zatrudni, liječenje se mora prekinuti i bolesnicu uputiti liječniku specijaliziranom ili iskusnom u teratologiji na pregled i savjetovanje. Ako partnerica muškarca koji uzima lenalidomid zatrudni, preporučuje se uputiti je liječniku specijaliziranom ili iskusnom u teratologiji na pregled i savjetovanje.

Lenalidomid je prisutan u ljudskoj spermi u iznimno niskim koncentracijama tijekom liječenja te se ne može detektirati u ljudskoj spermi 3 dana nakon prekida uzimanja tvari kod zdravih ispitanika (vidjeti dio 5.2). Kao mjera opreza te imajući u vidu posebne populacije s produljenim vremenom eliminacije poput bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, svi muški bolesnici koji uzimaju lenalidomid trebaju upotrebljavati prezervative tijekom trajanja liječenja, za vrijeme prekida liječenja i tjedan dana nakon završetka liječenja ako im je partnerica trudna ili u reproduktivnoj dobi te ne primjenjuje kontracepciju.

Trudnoća
Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata humana teratogena djelatna tvar koja uzrokuje teške životno ugrožavajuće prirođene anomalije.

Lenalidomid je u majmuna prouzročio malformacije slične onima opisanim s talidomidom (vidjeti dio 5.3). Stoga je teratogeni učinak lenalidomida očekivan i lenalidomid je kontraindiciran tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se lenalidomid u majčino mlijeko. Stoga dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lenalidomidom.

Plodnost
Ispitivanje utjecaja lenalidomida na plodnost u štakora u dozama do 500 mg/kg (približno 200 puta većim od doza za čovjeka od 25 mg, odnosno do 500 puta većim od doza za čovjeka od 10 mg, na osnovi površine tijela) nisu pokazala štetne učinke na plodnost te parentalnu toksičnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lenalidomid malo ili umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Umor, omaglica, somnolencija, vrtoglavica i zamagljen vid prijavljeni su kod uporabe lenalidomida. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom
Primijenjen je konzervativni pristup za određivanje nuspojava iz CALGB 100104. Nuspojave opisane u Tablici 1 obuhvaćale su događaje nakon HDM/ACST-a kao i događaje iz razdoblja održavanja. Druga analiza koja je identificirala događaje koji su nastali nakon početka terapije održavanja ukazuje da

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

učestalosti opisane u Tablici 1 mogu biti više od stvarno opaženih u razdoblju terapije održavanja. U IFM 2005-02 nuspojave su bile samo iz razdoblja održavanja liječenja.

Ozbiljne nuspojave opažene češće (≥ 5%) za lenalidomid u terapiji održavanja nego za placebo bile su sljedeće:
- pneumonije (10,6% kombinirano) iz IFM 2005-02;
- infekcija pluća (9,4% [9,4% nakon početka terapije održavanja]) iz CALGB 100104.

U ispitivanju IFM 2005-02, nuspojave opažene češće uz terapiju održavanja lenalidomidom nego placebom bile su: neutropenija (60,8%), bronhitis (47,4%), proljev (38,9%), nazofaringitis (34,8%), mišićni spazam (33,4%), leukopenija (31,7%), astenija (29,7%), kašalj (27,3%), trombocitopenija (23,5%), gastroenteritis (22,5%) i pireksija (20,5%).

U ispitivanju CALGB 100104, nuspojave opažene češće uz terapiju održavanja lenalidomidom nego placebom bile su neutropenija (79,0% [71,9% nakon početka terapije održavanja]), trombocitopenija (72,3% [61,6%]), proljev (54,5% [46.4%]), osip (31,7% [25,0%]), infekcija gornjih dišnih puteva (26,8% [26,8%]), umor (22,8% [17,9%]), leukopenija (22,8% [18,8%]) i anemija (21,0% [13,8%]).

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom
U ispitivanju SWOG S0777 ozbiljne nuspojave opažene češće (≥ 5%) uz terapiju lenalidomidom u kombinaciji s intravenski primjenjivanim bortezomibom i deksametazonom nego s lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom bile su:
- hipotenzija (6,5%), infekcija pluća (5,7%), dehidracija (5,0%).

Nuspojave opažene češće uz terapiju lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom nego s lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom bile su: umor (73,7%), periferna neuropatija (71,8%), trombocitopenija (57,6%), konstipacija (56,1%), hipokalcijemija (50,0%).

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s niskom dozom deksametazona
Ozbiljne nuspojave opažene češće (≥ 5%) za lenalidomid u kombinaciji s niskom dozom deksametazona (Rd i Rd18) nego za melfalan, prednizon i talidomid (MPT) bile su:
- pneumonija (9,8%);
- zatajenje bubrega (uključujući akutno zatajenje) (6,3%).

Nuspojave opažene češće uz Rd ili Rd18 nego uz MPT bile su: proljev (45,5%), umor (32,8%), bol u leđima (32,0%), astenija (28,2%), nesanica (27,6%), osip (24,3%), smanjeni apetit (23,1%), kašalj (22,7%), pireksija (21,4%) i mišićni spazam (20,5%).

Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom
Ozbiljne nuspojave opažene su češće (≥ 5%) uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je slijedila terapija održavanja lenalidomidom (MPR+R) ili uz melfalan, prednizon i lenalidomid nakon čega je slijedio placebo (MPR+p), nego uz melfalan, prednizon i placebo nakon čega je slijedio placebo (MPp+p), a bile su:
- febrilna neutropenija (6,0%);
- anemija (5,3%).

Nuspojave opažene češće uz MPR+R ili MPR+p nego uz MPp+p bile su: neutropenija (83,3%), anemija (70,7%), trombocitopenija (70,0%), leukopenija (38,8%), konstipacija (34,0%), proljev (33,3%), osip (28,9%), pireksija (27,0%), periferni edem (25,0%), kašalj (24,0%), smanjeni apetit (23,7%) i astenija (22,0%).

Multipli mijelom: bolesnici s najmanje jednom prethodnom terapijom
U dva placebom kontrolirana ispitivanja faze 3, 353 bolesnika s multiplim mijelomom bilo je izloženo kombinaciji lenalidomid/deksametazon, a 351 bolesnik kombinaciji placebo/deksametazon.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Najozbiljnije nuspojave, češće opažene u kombinaciji lenalidomid/deksametazon nego placebo/deksametazon, bile su:
- venska tromboembolija (duboka venska tromboza, plućna embolija) (vidjeti dio 4.4);
- neutropenija 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Primijećene nuspojave, koje su se u udruženim višestrukim kliničkim ispitivanjima multiplog mijeloma (MM-009 i MM-010) češće javile s lenalidomidom i deksametazonom nego s placebom i deksametazonom, bile su: umor (43,9%), neutropenija (42,2%), konstipacija (40,5%), proljev (38,5%), grčevi u mišićima (33,4%), anemija (31,4%), trombocitopenija (21,5%) i osip (21,2%).

Mijelodisplastični sindromi
Sveukupni sigurnosni profil lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima temelji se na podacima za ukupno 286 bolesnika uključenih u jedno ispitivanje faze 2 i jedno ispitivanje faze 3 (vidjeti dio 5.1). U fazi 2 svih 148 bolesnika liječeno je lenalidomidom. Tijekom dvostruko slijepe faze ispitivanja faze 3, 69 bolesnika primalo je lenalidomid 5 mg, 69 lenalidomid 10 mg a 67 bolesnika primalo je placebo.

Većina nuspojava imala je tendenciju nastupa u prvih 16 tjedana terapije lenalidomidom.

Ozbiljne nuspojave uključuju:
- vensku tromboemboliju (duboka venska tromboza, plućna embolija) (vidjeti dio 4.4);
- neutropeniju 3. ili 4. stupnja, febrilnu neutropeniju i trombocitopeniju 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju faze 3 najčešće opažene nuspojave, učestalije u skupinama koje su primale lenalidomid u usporedbi s kontrolnom skupinom, bile su: neutropenija (76.8%), trombocitopenija (46.4%), proljev (34,8%), konstipacija (19,6%), mučnina (19,6%), pruritus (25,4%), osip (18,1%), umor (18,1%) i mišićni spazam (16,7%).

Limfom plaštenih stanica
Sveukupni sigurnosni profil lenalidomida u bolesnika s limfomom plaštenih stanica temelji se na podacima za ukupno 254 bolesnika uključenih u randomizirano, kontrolirano ispitivanje faze 2 MCL-002 (vidjeti dio 5.1).
Osim toga, u tablici 4 prikazane su i nuspojave iz dodatnog ispitivanja MCL-001.

Ozbiljne nuspojave koje su u ispitivanju MCL-002 češće opažene (s razlikom od najmanje 2 postotna boda) u skupini liječenoj lenalidomidom u usporedbi s kontrolnom skupinom bile su:
- neutropenija (3,6%);
- plućna embolija (3,6%);
- proljev (3,6%).

Najčešće opažene nuspojave koje su se u ispitivanju MCL-002 pojavile češće u skupini koja je primala lenalidomid nego u kontrolnoj skupini bile su: neutropenija (50,9%), anemija (28,7%), proljev (22,8%), umor (21,0%), konstipacija (17,4%), pireksija (16,8%) i osip (uključujući alergijski dermatitis) (16,2%).

U ispitivanju MCL-002 zabilježeno je sveukupno vidljivo povećanje broja preuranjenih smrti (unutar 20 tjedana). Bolesnici s velikim opterećenjem tumorskom masom na početku, pod povećanim su rizikom od preuranjene smrti; 16/81 (20%) preuranjenih smrtnih slučajeva bilo je u skupini koja je primala lenalidomid, a 2/28 (7%) preuranjenih smrtnih slučajeva u kontrolnoj skupini. Unutar 52 tjedna te brojke iznosile su 32/81 (39,5%) odnosno 6/28 (21%) (vidjeti dio 5.1).

Tijekom 1. ciklusa liječenja obustavljena je terapija za 11/81 (14%) bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom u skupini koja je primala lenalidomid naspram 1/28 (4%) u kontrolnoj skupini. Glavni razlog te obustave liječenja u bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom tijekom 1. ciklusa u skupini liječenoj lenalidomidom bili su štetni događaji; 7/11 (64%).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Veliko opterećenje tumorskom masom definirano je kao najmanje jedna lezija s ≥ 5 cm u promjeru ili 3 lezije ≥ 3 cm.

Folikularni limfom
Ukupni sigurnosni profil lenalidomida u kombinaciji s rituksimabom u bolesnika s prethodno liječenim folikularnim limfomom temelji se na podacima za 294 bolesnika iz randomiziranog, kontroliranog ispitivanja faze 3 NHL-007. Osim toga, u tablicu 5 uključene su nuspojave zabilježene u potpornom ispitivanju NHL-008.

U ispitivanju NHL-007, najčešće opažene ozbiljne nuspojave (s razlikom od najmanje 1 postotnog boda) u skupini liječenoj kombinacijom lenalidomid/rituksimab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo/rituksimab bile su:
- febrilna neutropenija (2,7%);
- plućna embolija (2,7%);
- pneumonija (2,7%).

Nuspojave koje su u ispitivanju NHL-007 opažene češće (učestalost veća za najmanje 2%) u skupini lenalidomid/rituksimab u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo/rituksimab bile su: neutropenija (58,2%), proljev (30,8%), leukopenija (28,8%), konstipacija (21,9%), kašalj (21,9%) i umor (21,9%).

Tablični popis nuspojava
Nuspojave primijećene u bolesnika liječenih zbog multiplog mijeloma navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost se definira kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

U tablicama u nastavku nuspojave su navedene pod odgovarajućom kategorijom prema najvećoj učestalosti opaženoj u nekom od glavnih kliničkih ispitivanja.

Sažeti tablični prikaz nuspojava za monoterapiju u bolesnika s multiplim mijelomom
Sljedeća tablica dobivena je iz podataka prikupljenih tijekom ispitivanja u kojima su bolesnici s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom i provedenom transplantacijom autolognih matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom. Podaci nisu bili prilagođeni za dulje trajanje liječenja u skupinama koje su primale lenalidomid do progresije bolesti naspram skupina koje su primale placebo u ključnim ispitivanjima multiplog mijeloma (vidjeti dio 5.1).

Tablica 1. Nuspojave lijeka prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih terapijom održavanja lenalidomidom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave / učestalost**	**Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost**
Infekcije i infestacije	Vrlo često pneumonija[◊,a], infekcija gornjih dišnih puteva, neutropenijska infekcija, bronhitis[◊], influenca[◊], gastroenteritis[◊], sinusitis, nazofaringitis, rinitis Često infekcija[◊], infekcija mokraćnog sustava[◊,*], infekcija donjih dišnih puteva, infekcija pluća[◊]	Vrlo često pneumonija[◊,a], neutropenijska infekcija Često sepsa[◊,b], bakterijemija, infekcija pluća[◊], bakterijska infekcija donjih dišnih puteva, bronhitis[◊], influenca[◊], gastroenteritis[◊], herpes zoster[◊], infekcija[◊]
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često mijelodisplastični sindrom[◊,*]	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često neutropenija[^,◊], febrilna	Vrlo često neutropenija[^,◊], febrilna

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
	neutropenija^,◊, trombocitopenija^,◊, anemija, leukopenija◊, limfopenija	neutropenija^,◊, trombocitopenija^,◊, anemija, leukopenija◊, limfopenija Često pancitopenija◊
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često hipokalemija	Često hipokalemija, dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često parestezija Često periferna neuropatija[c]	Često glavobolja
Krvožilni poremećaji	Često plućna embolija◊,*	Često duboka venska tromboza^,◊,[d]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često kašalj Često dispneja◊, rinoreja	Često dispneja◊
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često proljev, konstipacija, bol u abdomenu, mučnina Često povraćanje, bol u gornjem abdomenu	Često proljev, povraćanje, mučnina
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često abnormalni testovi jetrene funkcije	Često abnormalni testovi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često osip, suha koža	Često osip, svrbež
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često mišićni spazmi Često mialgija, mišićno-koštana bol	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često umor, astenija, pireksija	Često umor, astenija

◊ Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne nuspojave u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica.

* Odnosi se samo na ozbiljne nuspojave.

^ Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava.

[a] "Pneumonija" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: bronhopneumonija, lobarna pneumonija, pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii*, pneumonija, pneumonija koju uzrokuje *Klebsiella*, *Legionella*, mikoplazmatska pneumonija, pneumokokna pneumonija, streptokokna pneumonija, virusna pneumonija, poremećaj funkcije pluća, pneumonitis.

[b] "Sepsa" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: bakterijska sepsa, pneumokokna sepsa, septički šok, stafilokokna sepsa.

[c] "Periferna neuropatija" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: periferna neuropatija, periferna senzorna neuropatija, polineuropatija.

[d] "Duboka venska tromboza" je kombinirani pojam za nuspojave koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: duboka venska tromboza, tromboza, venska tromboza.

Sažeti tablični prikaz nuspojava za kombiniranu terapiju kod multiplog mijeloma

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Sljedeća tablica dobivena je iz podataka prikupljenih tijekom ispitivanja u kojima je multipli mijelom liječen kombiniranom terapijom. Podaci ključnih ispitivanja multiplog mijeloma nisu bili prilagođeni za dulje trajanje liječenja u skupinama koje su primale lenalidomid do progresije bolesti naspram onih koje su primale komparator (vidjeti dio 5.1).

Tablica 2. Nuspojave na lijek prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom, deksametazonom, ili s melfalanom i prednizonom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave / učestalost**	**Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost**
Infekcije i infestacije	Vrlo često pneumonija[◊,◊◊], infekcija gornjih dišnih puteva[◊], bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊], nazofaringitis, faringitis, bronhitis[◊], rinitis Često sepsa[◊,◊◊], infekcija pluća[◊◊], infekcija mokraćnog sustava[◊◊], sinusitis[◊]	Često pneumonija[◊,◊◊], bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊], celulitis[◊], sepsa[◊,◊◊], infekcija pluća[◊◊], bronhitis[◊], infekcija dišnih puteva[◊◊], infekcija mokraćnog sustava[◊◊], infektivni enterokolitis
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Manje često karcinom bazalnih stanica[^,◊] rak pločastih stanica kože[^,◊,*]	Često akutna mijeloična leukemija[◊], mijelodisplastični sindrom[◊], karcinom pločastih stanica kože[^,◊,**] Manje često akutna leukemija T-stanica[◊], karcinom bazalnih stanica[^,◊], sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često neutropenija[^,◊,◊◊], trombocitopenija[^,◊,◊◊], anemija[◊], hemoragijski poremećaj[^], leukopenije, limfopenija Često febrilna neutropenija[^,◊], pancitopenija[◊] Manje često hemoliza, autoimuna hemolitička anemija, hemolitička anemija	Vrlo često neutropenija[^,◊,◊◊], trombocitopenija[^,◊,◊◊], anemija[◊], leukopenije, limfopenija Često febrilna neutropenija[^,◊], pancitopenija[◊], hemolitička anemija Manje često hiperkoagulacija, koagulopatija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često preosjetljivost[^]	
Endokrini poremećaji	Često hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često hipokalijemija[◊,◊◊], hiperglikemija, hipoglikemija, hipokalcijemija[◊], hiponatrijemija[◊], dehidracija[◊◊], smanjeni apetit[◊◊], smanjena	Često hipokalijemija[◊,◊◊], hiperglikemija, hipokalcijemija[◊], dijabetes melitus[◊], hipofosfatemija, hiponatrijemija[◊],

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
	tjelesna težina Često hipomagnezijemija, hiperuricijemija, hiperkalcijemija[+]	hiperuricijemija, giht, dehidracija[◊◊], smanjeni apetit[◊◊], smanjena tjelesna težina
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često depresija, nesanica Manje često gubitak libida	Često depresija, nesanica
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često periferne neuropatije[◊◊], parestezija, omaglica[◊◊], tremor, disgeuzija, glavobolja Često ataksija, poremećaj ravnoteže, sinkopa[◊◊], neuralgija, dizestezija	Vrlo često periferne neuropatije[◊◊] Često cerebrovaskularni događaj[◊], omaglica[◊◊], sinkopa[◊◊], neuralgija Manje često intrakranijalno krvarenje^, tranzitorna ishemijska ataka, cerebralna ishemija
Poremećaji oka	Vrlo često katarakta, zamagljen vid Često smanjena oštrina vida	Često katarakta Manje često sljepoća
Poremećaji uha i labirinta	Često gluhoća (uključujući hipoakuziju), tinitus	
Srčani poremećaji	Često fibrilacija atrija[◊,◊◊], bradikardija Manje često aritmija, produljenje QT intervala, undulacija atrija, ventrikularne ekstrasistole	Često infartk miokarda (uključujući akutni)^,[◊], fibrilacija atrija[◊,◊◊], kongestivno zatajenje srca[◊], tahikardija, zatajenje srca[◊,◊◊], ishemija miokarda[◊]
Krvožilni poremećaji	Vrlo često venski tromboembolijski događaji^, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija^,[◊,◊◊], hipotenzija[◊◊] Često hipertenzija, ekhimoza^	Vrlo često venski tromboembolijski događaji^, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija^,[◊,◊◊] Često vasculitis, hipotenzija[◊◊], hipertenzija Manje često ishemija, periferna ishemija, tromboza intrakranijalnog, venskog sinusa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često dispneja[◊,◊◊], epistaksa^, kašalj	Često respiratorni distres[◊], dispneja[◊,◊◊], pleuralna bol[◊◊], hipoksija[◊◊]

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
	Često disfonija	
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često proljev[◊,◊◊], konstipacija[◊], bol u abdomenu[◊◊], mučnina, povraćanje[◊◊], dispepsija, suha usta, stomatitis Često gastrointestinalno krvarenje (uključujući rektalno krvarenje, hemoroidalno krvarenje, krvarenje iz peptičkog ulkusa i krvarenje iz desni)[^,◊◊], disfagija Manje često kolitis, tiflitis	Često gastrointestinalno krvarenje[^,◊,◊◊], opstrukcija tankog crijeva[◊◊], proljev[◊◊], konstipacija[◊], bol u abdomenu[◊◊], mučnina, povraćanje[◊◊]
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo često povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza Često hepatocelularna ozljeda[◊◊], abnormalni testovi jetrene funkcije[◊], hiperbilirubinemija Manje često zatajenje jetre[^]	Često kolestaza[◊], hepatotoksičnost, hepatocelularna ozljeda[◊◊], povišena alanin aminotransferaza, abnormalni testovi jetrene funkcije[◊] Manje često zatajenje jetre[^]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često osipi[◊◊], pruritus Često urtikarija, hiperhidroza, suha koža, hiperpigmentacija kože, ekcem, eritem Manje često osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima[◊◊], promjena boje kože, reakcija fotoosjetljivosti	Često osipi[◊◊] Manje često osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima[◊◊]
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često mišićna slabost[◊◊], mišićni spazmi, bol u kostima[◊], bol i nelagoda u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima[◊,◊◊]), bol u udovima, mialgija, artralgija[◊] Često oticanje zglobova	Često mišićna slabost[◊◊], bol u kostima[◊], bol i nelagoda u mišićno-koštanom i vezivnom tkivu (uključujući bol u leđima[◊,◊◊]) Manje često oticanje zglobova
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često zatajenje bubrega (uključujući	Manje često nekroza bubrežnih tubula

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
	akutno zatajenje)[◊, ◊◊] Često hematurija^, retencija mokraće inkontinencija mokraće Manje često stečeni Fanconijev sindrom	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često erektilna disfunkcija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često umor[◊,◊◊], edem, (uključujući periferni edem), pireksija[◊,◊◊], astenija, sindrom bolesti nalik gripi (uključujući pireksiju, kašalj, mialgiju, mišićno-koštanu bol, glavobolju i tresavicu) Često bol u prsištu[◊,◊◊], letargija	Vrlo često umor[◊,◊◊] Često periferni edem, pireksija[◊,◊◊], astenija
Pretrage	Vrlo često povišena alkalna fosfataza u krvi Često povišen C-reaktivni protein	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često pad, kontuzija^	

◊◊ Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne nuspojave u bolesnika s s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom koji su primali lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom.

^ Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava.

◊ Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima kao ozbiljne nuspojave u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom ili melfalanom i prednizonom.

+ Odnosi se samo na ozbiljne nuspojave.

* Rak pločastih stanica kože zabilježen je u kliničkim ispitivanjima bolesnika s prethodno liječenim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u usporedbi s kontrolnom skupinom.

** Karcinom pločastih stanica kože zabilježen je u kliničkim ispitivanjima bolesnika s novodijagnosticiranim mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u usporedbi s kontrolnom skupinom.

Sažeti tablični prikaz nuspojava za monoterapiju

Sljedeće tablice dobivene su iz podataka prikupljenih tijekom glavnih ispitivanja u kojima su mijelodisplastični sindromi i limfomi plaštenih stanica liječeni monoterapijom.

Tablica 3. Nuspojave na lijek prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima liječenih lenalidomidom#

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	Vrlo često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)[◊]	Vrlo često pneumonija[◊] Često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
		oportunističke infekcije)[◊], bronhitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često trombocitopenija[^,◊,], neutropenija[^,◊,], anemija[◊], leukopenija	Vrlo često trombocitopenija[^,◊], neutropenija[^,◊], anemija[◊], leukopenija Često febrilna neutropenija[^,◊]
Endokrini poremećaji	Vrlo često hipotireoidizam	
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često smanjeni apetit Često preopterećenje željezom, smanjena tjelesna težina	Često hiperglikemija[◊], smanjeni apetit
Psihijatrijski poremećaji		Često promjena raspoloženja[◊,~]
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često omaglica, glavobolja Često parestezija	
Srčani poremećaji		Često akutni infarkt miokarda[^,◊], fibrilacija atrija[◊], zatajenje srca[◊]
Krvožilni poremećaji	Često hipertenzija, hematom	Često venska tromboembolija, pretežno duboka venska tromboza i plućna embolija[^,◊]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često epistaksa[^]	
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često proljev[◊], bol u abdomen (uključujući gornji dio abdomena), mučnina, povraćanje, konstipacija Često suha usta, dispepsija	Često proljev[◊], mučnina, zubobolja
Poremećaji jetre i žuči	Često abnormalni testovi jetrene funkcije	Često abnormalni testovi jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često osipi, suha koža, pruritus	Često osipi, pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često mišićni spazmi, mišićno-koštana bol (uključujući bol u leđima[◊] i bol u udovima), artralgija, mialgija	Često bol u leđima[◊]
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Često zatajenje bubrega[◊]

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često umor, periferni edem, sindrom bolesti nalik gripi (uključujući pireksiju, kašalj, faringitis, mialgiju, mišićno-koštanu bol, glavobolju)	Često pireksija
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije		Često pad

^ Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

◊ Štetni događaji prijavljeni kao ozbiljne nuspojave u kliničkim ispitivanjima mijelodisplastičnih sindroma.
U ispitivanju faze 3 mijelodisplastičnih sindroma, promijenjeno raspoloženje prijavljeno je kao česta ozbiljna nuspojava; nije prijavljeno kao nuspojava 3. ili 4. stupnja.
Algoritam primijenjen da bi nuspojava bila uključena u sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC): sve nuspojave na lijek zabilježene prema algoritmu za ispitivanje faze 3 uključene su u EU SmPC. Za te nuspojave na lijek provedena je dodatna provjera njihove učestalosti zabilježene prema algoritmu ispitivanja faze 2, i ako je učestalost nuspojava u fazi 2 bila viša od one u fazi 3, taj je događaj uključen u EU SmPC, a navedena učestalost odgovarala je onoj zabilježenoj u ispitivanju faze 2.

Algoritam primijenjen kod mijelodisplastičnih sindroma:

- U ispitivanju faze 3 mijelodisplastičnih sindroma (dvostruko slijepa sigurnosna populacija, razlika između lenalidomida u dozi 5/10 mg i placeba u početnom režimu doziranja koja se pojavi u najmanje 2 ispitanika):
  - Sve nuspojave koje su se pojavile zbog liječenja, s tim da je ≥ 5% ispitanika bilo u skupini liječenoj lenalidomidom te da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 2%;
  - Sve nuspojave 3. ili 4. stupnja koje su se pojavile zbog liječenja u 1% ispitanika u skupini liječenoj lenalidomidom s tim da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 1%.
  - Sve ozbiljne nuspojave koje su se pojavile zbog liječenja u 1% ispitanika u skupini liječenoj lenalidomidom s tim da je razlika u djelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i one koja je primala placebo iznosila najmanje 1%.
- Ispitivanje faze 2 mijelodisplastičnih sindroma:
  - Sve nuspojave koje su se pojavile zbog liječenja, s tim da je ≥ 5% ispitanika bilo liječeno lenalidomidom;
  - Sve nuspojave 3. ili 4. stupnja koje su se pojavile zbog liječenja u 1% ispitanika liječenih lenalidomidom;
  - Sve ozbiljne nuspojave koje su se pojavile zbog liječenja u 1% ispitanika liječenih lenalidomidom.

Tablica 4. Nuspojave na lijek prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s limfomom plaštenih stanica liječenih lenalidomidom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
Infekcije i infestacije	Vrlo često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)◊ nazofaringitis, pneumonija◊ Često sinusitis	Često bakterijske, virusne i gljivične infekcije (uključujući oportunističke infekcije)◊ pneumonija◊
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često reakcija razbuktavanja tumora	Često reakcija razbuktavanja tumora, rak pločastih stanica kože^,◊, karcinom bazalnih stanica^,◊
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često trombocitopenija^, neutropenija^,◊, leukopenije◊, anemija◊ Često febrilna neutropenija^,◊	Vrlo često trombocitopenija^, neutropenija^,◊, anemija◊ Često febrilna neutropenija^,◊ leukopenije◊
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često smanjeni apetit, smanjena	Često dehidracija◊, hiponatrijemija,

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
	tjelesna težina, hipokalijemija Često dehidracija◊	hipokalcijemija
Psihijatrijski poremećaji	Često nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	Često disgeuzija, glavobolja, periferna neuropatija	Često periferna senzorna neuropatija, letargija
Poremećaji uha i labirinta	Često vrtoglavica	
Srčani poremećaji		Često infarkt miokarda (uključujući akutni)^,◊, zatajenje srca
Krvožilni poremećaji	Često hipotenzija◊	Često duboka venska tromboza◊, plućna embolija^,◊, hipotenzija◊
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često dispneja◊	Često dispneja◊
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često proljev◊, mučnina◊, povraćanje◊, konstipacija Često bol u abdomenu◊	Često proljev◊, bol u abdomenu◊, konstipacija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često osipi (uključujući alergijski dermatitis), pruritus Često noćna znojenja, suha koža	Često osipi
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često mišićni spazmi, bol u leđima Često artralgija, bol u udovima, mišićna slabost◊	Često bol u leđima, mišićna slabost◊, artralgija, bol u udovima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Često zatajenje bubrega◊
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često umor, astenija◊, periferni edem, sindrom bolesti nalik gripi (uključujući pireksiju◊, kašalj) Često zimica	Često pireksija◊, astenija◊, umor

^ Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

◊ Prijavljeni štetni događaji opisani kao ozbiljni u kliničkim ispitivanjima limfoma plaštenih stanica. Algoritam primijenjen kod limfoma plaštenih stanica:

- Kontrolirano ispitivanje limfoma plaštenih stanica faze 2:
  - svi štetni događaji nastali tijekom liječenja, s tim da je ≥ 5% ispitanika bilo u skupini liječenoj lenalidomidom te da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i kontrolne skupine iznosila najmanje 2%;

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

- svi štetni događaji 3. ili 4. stupnja nastali tijekom liječenja u ≥ 1% ispitanika u skupini liječenoj lenalidomidom s tim da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i kontrolne skupine iznosila najmanje 1,0%;
- svi ozbiljni štetni događaji nastali tijekom liječenja u ≥ 1% ispitanika u skupini liječenoj lenalidomidom s tim da je razlika u udjelu ispitanika između skupine koja je primala lenalidomid i kontrolne skupine iznosila najmanje 1,0%.

- Ispitivanje limfoma plaštenih stanica faze 2 na jednoj skupini:
  - svi štetni događaji nastali tijekom liječenja u ≥ 5% ispitanika;
  - svi štetni događaji 3. ili 4. nastali tijekom liječenja, a zabilježeni su u 2 ili više ispitanika;
  - svi ozbiljni štetni događaji nastali tijekom liječenja, a zabilježeni su u 2 ili više ispitanika.

Sažeti tablični prikaz nuspojava kombinirane terapije u bolesnika s folikularnim limfomom
Sljedeća tablica dobivena je iz podataka prikupljenih tijekom glavnih ispitivanja (NHL-007 i NHL-008) u kojima su bolesnici s folikularnim limfomom primali lenalidomid u kombinaciji s rituksimabom.

Tablica 5: Nuspojave lijeka prijavljene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s folikularnim limfomom liječenih lenalidomidom u kombinaciji s rituksimabom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave / učestalost**	**Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost**
Infekcije i infestacije	Vrlo često infekcija gornjih dišnih puteva Često pneumonija[◊], influenca, bronhitis, sinusitis, infekcija mokraćnog sustava	Često pneumonija[◊], sepsa[◊], infekcija pluća, bronhitis, gastroenteritis, sinusitis, infekcija mokraćnog sustava, celulitis[◊]
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Vrlo često reakcija razbuktavanja tumora[^] Često rak pločastih stanica kože[◊, ^,+]	Često karcinom bazalnih stanica[^,◊]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često neutropenija[^,◊], anemija[◊], trombocitopenija[^], leukopenija[**] limfopenija[***]	Vrlo često neutropenija[^,◊] Često anemija[◊], trombocitopenija[^], febrilna neutropenija[◊], pancitopenija, leukopenija[**], limfopenija[***]
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često smanjeni apetit, hipokalijemija Često hipofosfatemija, dehidracija	Često dehidracija, hiperkalcijemija[◊], hipokalijemija, hipofosfatemija, hiperuricemija
Psihijatrijski poremećaji	Često depresija, nesanica	
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često glavobolja, omaglica Često periferna senzorna neuropatija, disgeuzija	Često sinkopa
Srčani poremećaji	Manje često aritmija[◊]	
Krvožilni poremećaji	Često hipotenzija	Često plućna embolija[^,◊], hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često dispneja[◊], kašalj,	Često dispneja[◊]

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
	Često orofaringealna bol, disfonija	
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često bol u abdomenu[◊], proljev, konstipacija, mučnina, povraćanje, dispepsija Često bol u gornjem dijelu abdomena, stomatitis, suha usta	Često bol u abdomenu[◊], proljev, konstipacija, stomatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često osip[*], pruritus Često suha koža, noćno znojenje, eritem	Često osip[*], pruritus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često mišićni spazmi, bol u leđima, artralgija Često bol u udovima, mišićna slabost, mišićno-koštana bol, mialgija, bol u vratu	Često mišićna slabost, bol u vratu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Često akutno oštećenje bubrega[◊]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često pireksija, umor, astenija, periferni edem Često malaksalost, zimica	Često umor, astenija
Pretrage	Vrlo često povišena alanin aminotransferaza Često smanjena težina, povišen bilirubin u krvi	

^ Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

Algoritam primijenjen kod folikularnog limfoma

Kontrolirano ispitivanje faze 3:

- Nuspojave u ispitivanju NHL-007 – sve nuspojave koje su se pojavile zbog liječenja, s tim da je ≥ 5,0% ispitanika bilo u skupini lenalidomid/rituksimab, a učestalost nuspojava bila je najmanje 2,0% veća (%) u skupini koja je primala lenalidomid nego u kontrolnoj skupini (sigurnosna populacija).
- Nuspojave u ispitivanju NHL-007, 3./4. stupnja – svi štetni događaji 3. ili 4. stupnja koji su se pojavili zbog liječenja, s tim da je najmanje 1,0% ispitanika bilo iz skupine lenalidomid/rituksimab, a učestalost je u skupini koja je primala lenalidomid bila najmanje 1,0% veća nego u kontrolnoj skupini (sigurnosna populacija).
- Ozbiljne nuspojave u ispitivanju NHL-007 – svi ozbiljni štetni događaji koji su se pojavili zbog liječenja, s tim da je najmanje 1,0% ispitanika bilo iz skupine lenalidomid/rituksimab, a učestalost je u skupini koja je primala lenalidomid/rituksimab bila najmanje 1,0% veća nego u kontrolnoj skupini (sigurnosna populacija).

Ispitivanje folikularnog limfoma s jednom skupinom, faze 3:

- Nuspojave u ispitivanju NHL-008 – svi štetni događaji koji su se pojavili zbog liječenja u ≥ 5,0% ispitanika
- Nuspojave 3./4. stupnja u ispitivanju NHL-008 – svi štetni događaji 3. ili 4. stupnja koji su se pojavili zbog liječenja i zabilježeni su u ≥ 1,0% ispitanika

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

- Ozbiljne nuspojave u ispitivanju NHL-008 – svi štetni događaji koji su se pojavili zbog liječenja i zabilježeni su u ≥ 1,0% ispitanika

◊ Štetni događaji koji su u kliničkim ispitivanjima folikularnog limfoma zabilježeni kao ozbiljni.

+ Odnosi se samo na ozbiljne nuspojave lijeka

* Osip uključuje preporučene pojmove: osip i makulopapularni osip

** Leukopenija uključuje preporučene pojmove: leukopenija i smanjeni broj leukocita

*** Limfopenija uključuje preporučene pojmove: limfopenija i smanjeni broj limfocita

Sažeti tablični prikaz nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet

Osim prethodno navedenih nuspojava primijećenih u ključnim kliničkim ispitivanjima, sljedeća tablica dobivena je iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 6. Nuspojave na lijek nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene u bolesnika liječenih lenalidomidom

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	**Sve nuspojave / učestalost**	**Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost**
Infekcije i infestacije	Nepoznato virusne infekcije, uključujući reaktivaciju virusa herpes zostera i hepatitisa B	Nepoznato virusne infekcije, uključujući reaktivaciju virusa herpes zostera i hepatitisa B
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		Rijetko sindrom lize tumora
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato stečena hemofilija	
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko anafilaktička reakcija^ Nepoznato odbacivanje transplantiranog solidnog organa	Rijetko anafilaktička reakcija^
Endokrini poremećaji	Često hipertireoidizam	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često Plućna hipertenzija	Rijetko Plućna hipertenzija Nepoznato intersticijski pneumonitis
Poremećaji probavnog sustava		Nepoznato pankreatitis, gastrointestinalna perforacija (uključujući perforacije divertikula, tankog i debelog crijeva)^
Poremećaji jetre i žuči	Nepoznato akutno zatajenje jetre^, toksični hepatitis^, citolitički hepatitis^, kolestatski hepatitis^, mješoviti citolitički/kolestatski hepatitis^	Nepoznato akutno zatajenje jetre^, toksični hepatitis^
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Manje često angioedem Rijetko Stevens-Johnsonov sindrom^, toksična epidermalna nekroliza^ Nepoznato leukocitoklastični vaskulitis,

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Klasifikacija organskih sustava / preporučeni pojam	Sve nuspojave / učestalost	Nuspojave lijeka 3. do 4. stupnja / učestalost
		reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima^

^ Vidjeti dio 4.8 Opis odabranih nuspojava

Opis odabranih nuspojava

Teratogenost

Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata humana teratogena djelatna tvar koja uzrokuje teške životno ugrožavajuće prirođene anomalije. Lenalidomid je u majmuna prouzročio malformacije slične onima opisanim s talidomidom (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Ako se lenalidomid uzima tijekom trudnoće, očekuje se teratogeni učinak lenalidomida na ljude.

Neutropenija i trombocitopenija

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica liječeni terapijom održavanja lenalidomidom

Terapija održavanja lenalidomidom nakon transplantacije autolognih matičnih stanica povezana je s većom učestalošću neutropenije 4. stupnja u usporedbi s terapijom održavanja placebom (32,1% naspram 26,7% [16,1% naspram 1,8% nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 i 16,4% naspram 0,7% u ispitivanju IFM 2005-02). Neutropenija kao štetni događaj nastao tijekom liječenja, dovela je do prestanka primjene lenalidomida u 2,2% bolesnika u ispitivanju CALGB 100104 te 2,4% bolesnika u ispitivanju IFM 2005-02. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sličnom učestalošću u skupinama na terapiji održavanja lenalidomidom u usporedbi sa skupinama na terapiji održavanja placebom u oba ispitivanja (0,4% naspram 0,5% [0,4% naspram 0,5% nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 te 0,3% naspram 0% u ispitivanju IFM 2005-02).

Terapija održavanja lenalidomidom nakon transplantacije autolognih matičnih stanica povezana je s većom učestalošću trombocitopenije 3. i 4. stupnja u usporedbi s terapijom održavanja placebom (37,5% naspram 30,3% [17,9% naspram 4,1% nakon početka terapije održavanja] u ispitivanju CALGB 100104 i 13,0% naspram 2,9% u ispitivanju IFM 2005-02).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom

Neutropenija 4. stupnja opažena je u manjem postotku u skupini RVd nego u skupini koja je primala Rd terapiju kao komparator (2,7% naspram 5,9%) u ispitivanju SWOG S0777. Febrilna neutropenija 4. stupnja zabilježena je sa sličnom učestalošću u skupini RVd u usporedbi sa skupinom Rd (0,0% naspram 0,4%).

Trombocitopenija 3. ili 4. stupnja opažena je u većem postotku u skupini RVd nego u skupini koja je primala Rd terapiju kao komparator (17,2% naspram 9,4%).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s deksametazonom

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s nižom učestalosti neutropenije 4. stupnja (8,5% za Rd i Rd18, u usporedbi sa MPT-om (15%). Febrilna neutropenija 4. stupnja opažena je rijetko (0,6% u Rd i Rd18 u usporedbi s 0,7% za MPT).

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s nižom učestalosti trombocitopenije 3. i 4. stupnja (8,1% u Rd i Rd18) u usporedbi sa MPT-om (11,1%).

- Novodijagnosticirani multipli mijelom: bolesnici koji nisu prikladni za transplantaciju liječeni lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Kombinacija lenalidomida s melfalanom i prednizonom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s većom učestalosti neutropenije 4. stupnja (34,1% za MPR+R/MPR+p) u usporedbi sa MPp+p (7,8%). Opažena je veća učestalost febrilne neutropenije 4. stupnja (1,7% za MPR+R/MPR+p u usporedbi s 0,0% za MPp+p).

Kombinacija lenalidomida s melfalanom i prednizonom u bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom povezana je s većom učestalosti trombocitopenije 3. i 4. stupnja (40,4% u MPR+R/MPR+p) u usporedbi sa MPp+p (13,7%).

- Multipli mijelom: bolesnici uz najmanje jednu prethodnu terapiju

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom povezana je s višom incidencijom neutropenije 4. stupnja (5,1% u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 0,6% u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon). Epizode febrilne neutropenije 4. stupnja primijećene su rijetko (0,6% u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 0,0% u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon).

Kombinacija lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom povezana je s višom incidencijom neutropenije 3. i 4. stupnja (9,9%, odnosno 1,4% u bolesnika liječenih lenalidomidom/deksametazonom u usporedbi s 2,3% i 0,0% u bolesnika koji su primali placebo/deksametazon).

- Bolesnici s mijelodisplastičnim sindromima

U bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima, lenalidomid je povezan s višom incidencijom neutropenije ili 4. stupnja (74,6% u bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 14,9% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju faze 3). Epizode febrilne neutropenije 3. ili 4. stupnja primijećene su rijetko (2,2% u bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 0,0% u bolesnika koji su primali placebo). Lenalidomid je povezan s višom incidencijom trombocitopenije 3. ili 4. stupnja (37% u bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 1,5% bolesnika koji su primali placebo u ispitivanju faze 3).

- Bolesnici s limfomom plaštenih stanica

Liječenje lenalidomidom u bolesnika s limfomom plaštenih stanica povezano je s višom incidencijom neutropenije 3. ili 4. stupnja (43,7% u bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 33,7% bolesnika u kontrolnoj skupini u ispitivanju faze 2). Epizode febrilne neutropenije 3. ili 4. stupnja primijećene su u 6,0% bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 2,4% bolesnika u kontrolnoj skupini.

- Bolesnici s folikularnim limfomom

Kombinacija lenalidomida s rituksimabom kod folikularnog limfoma, povezana je s višom stopom neutropenije 3. ili 4. stupnja (50,7% u bolesnika liječenih lenalidomidom/rituksimabom u usporedbi s 12,2% bolesnika koji su primali placebo/rituksimab). Svi slučajevi neutropenije 3. ili 4. stupnja bili su reverzibilni nakon prekida primjene, smanjenja doze i/ili potpornih mjera s čimbenicima rasta. Osim toga, rijetko je opažena febrilna neutropenija (2,7% u bolesnika koji su primali lenalidomid/rituksimab u odnosu na 0,7% bolesnika koji su primali placebo/rituksimab).

Kombinacija lenalidomida s rituksimabom povezana je i s većom incidencijom trombocitopenije 3. ili 4. stupnja (1,4% u bolesnika koji su primali lenalidomid/rituksimab u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo/rituksimab).

Venska tromboembolija

Povećan rizik od duboke venske tromboze i plućne embolije povezan je s primjenom kombinacije lenalidomida s deksametazonom u bolesnika s multiplim mijelomom, a u manjoj mjeri u bolesnika liječenih lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom ili monoterapijom lenalidomidom u bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromom i limfomom plaštenih stanica (vidjeti dio 4.5).
Istodobna primjena eritropoetskih lijekova ili prethodna anamneza duboke venske tromboze može također povećati trombotski rizik u tih bolesnika.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Infarkt miokarda
Infarkt miokarda prijavljen je u bolesnika koji su primali lenalidomid, posebice u onih s poznatim čimbenicima rizika.

Hemoragijski poremećaji
Hemoragijski poremećaji navedeni su pod nekoliko klasifikacija organskih sustava: poremećaji krvi i limfnog sustava; poremećaji živčanog sustava (intrakranijalno krvarenje); poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja (epistaksa); poremećaji probavnog sustava (krvarenje iz desni, krvarenje iz hemoroida, rektalno krvarenje); poremećaji bubrega i mokraćnog sustava (hematurija); ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije (kontuzija) i krvožilni poremećaji (ekhimoze).

Alergijske reakcije i teške kožne reakcije
Uz primjenu lenalidomida prijavljeni su slučajevi alergijskih reakcija koje obuhvaćaju angioedem, anafilaktičku reakciju i teške kožne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima. U literaturi je zabilježena moguća križna reakcija između lenalidomida i talidomida. Bolesnici s anamnezom teškog osipa koji je povezan s liječenjem talidomidom ne smiju primati lenalidomid (vidjeti dio 4.4).

Druge primarne zloćudne bolesti
U kliničkim ispitivanjima prethodno liječenih bolesnika s mijelomom koji su primali lenalidomid/deksametazon u usporedbi s kontrolnim skupinama, od kojih je većina imala rak bazalnih ili pločastih stanica kože.

Akutna mijeloična leukemija
- Multipli mijelom

Slučajevi akutne mijeloične leukemije (AML) opaženi su u kliničkim ispitivanjima novodijagnosticiranih multiplih mijeloma u bolesnika koji primaju lenalidomid u kombinaciji s melfalanom ili neposredno nakon visoke doze melfalana i transplantacije autolognih matičnih stanica (vidjeti dio 4.4). Opaženi porast nije primijećen u kliničkim ispitivanjima novodijagnosticiranog multiplog mijeloma u bolesnika koji su primali lenalidomid u kombinaciji s deksametazonom, u usporedbi s talidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom.

- Mijelodisplastični sindromi

Početne varijable koje uključuju kompleksnu citogenetiku i mutacije TP53 povezane su s napredovanjem bolesti u AML u bolesnika koji su ovisni o transfuzijama i imaju prisutnu deleciju 5q (vidjeti dio 4.4). Procijenjen 2-godišnji kumulativni rizik od napredovanja bolesti u AML iznosio je 13,8% u bolesnika s izoliranom delecijom 5q u usporedbi sa 17,3% u bolesnika s delecijom 5q i jednom dodatnom citogenetskom anomalijom te 38,6% u bolesnika s kompleksnim kariotipom.
U post-hoc analizi kliničkog ispitivanja lenalidomida u bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima procijenjena 2-godišnja stopa napredovanja u AML iznosila je 27,5% u bolesnika s pozitivnim IHC-p53 i 3,6% u bolesnika s negativnim IHC-p53 (p=0,0038). U bolesnika s pozitivnim nalazom IHC-p53, niža stopa napredovanja bolesti u AML opažena je među bolesnicima u kojih je postignut odgovor u odnosu na neovisnost o transfuziji (11,1%) u usporedbi s onima u kojih odgovor nije postignut (34,8%).

Poremećaji funkcije jetre
Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljene su sljedeće nuspojave (učestalost nepoznata): akutno zatajenje jetre i kolestaza (oboje s mogućim smrtnim ishodom), toksični hepatitis, citolitički hepatitis, mješoviti citolitički/kolestatski hepatitis.

Rabdomioliza
Opaženi su rijetki slučajevi rabdomiolize, neki od njih pojavili su se kada je lenalidomid primjenjivan sa statinom.

Poremećaji funkcije štitne žlijezde
Prijavljeni su slučajevi hipotireoidizma i slučajevi hipertireoidizma (vidjeti dio 4.4 Poremećaji funkcije štitne žlijezde).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Reakcija razbuktavanja tumora i sindrom lize tumora
U ispitivanju MCL-002, reakcija razbuktavanja tumora nastala je u približno 10% bolesnika liječenih lenalidomidom u usporedbi s 0% bolesnika u kontrolnoj skupini. Većina događaja nastala je u 1. ciklusu, svi su procijenjeni kao događaji povezani s liječenjem, a većina ih je bila 1. ili 2. stupnja. Rizik od reakcije razbuktavanja tumora može postojati u bolesnika s visokim međunarodnim prognostičkim indeksom za limfom plaštenih stanica (MIPI) u trenutku postavljanja dijagnoze ili s velikom tumorskom masom (najmanje jedna lezija s ≥ 7 cm u najduljem promjeru) na početku. U ispitivanju MCL-002, sindrom lize tumora zabilježen je u po jednog bolesnika iz obje liječene skupine. U dodatnom ispitivanju MCL-001, reakciju razbuktavanja tumora imalo je približno 10% ispitanika; svi zabilježeni slučajevi bili su 1. ili 2. stupnja težine i za sve je procijenjeno da su povezani s liječenjem. Većina događaja dogodila se u 1. ciklusu liječenja. U ispitivanju MCL-001 nisu zabilježeni slučajevi sindroma lize tumora (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju NHL-007, reakcija razbuktavanja tumora zabilježena je u 19/146 (13,0%) bolesnika iz skupine lenalidomid/rituksimab naspram 1/148 (0,7%) bolesnika iz skupine placebo/rituksimab. Većina tih reakcija (18 od 19) zabilježenih u skupini lenalidomid/rituksimab razvila se tijekom prva dva ciklusa liječenja. Reakcija razbuktavanja tumora bila je u jednog bolesnika s folikularnim limfomom iz skupine lenalidomid/rituksimab događaj 3. stupnja, dok to nije zabilježeno niti u jednog bolesnika iz skupine placebo/rituksimab. U ispitivanju NHL-008, reakciju razbuktavanja tumora razvilo je 7/177 (4,0%) bolesnika s folikularnim limfomom (3 slučaja bila su 1. stupnja, 4 slučaja 2. stupnja težine); od toga se 1 slučaj smatrao ozbiljnim. U ispitivanju NHL-007, sindrom lize tumora pojavio se u 2 bolesnika s folikularnim limfomom (1,4%) u skupini lenalidomid/rituksimab te ni u jednog bolesnika s folikularnim limfomom u skupini placebo/rituksimab; nijedan bolesnik nije imao događaj 3. ili 4. stupnja.
U ispitivanju NHL-008, sindrom lize tumora pojavio se u 1 bolesnika s folikularnim limfomom (0,6%). Taj jedan događaj bila je ozbiljna nuspojava 3. stupnja. U ispitivanju NHL-007 nijedan bolesnik nije morao prekinuti terapiju lenalidomidom/rituksimabom zbog pojave reakcije razbuktavanja tumora ili sindroma lize tumora.

Gastrointestinalni poremećaji
Gastrointestinalne perforacije zabilježene su tijekom liječenja lenalidomidom. Gastrointestinalne perforacije mogu dovesti do septičkih komplikacija i mogu biti povezane sa smrtnim ishodom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifično iskustvo u zbrinjavanju bolesnika u slučaju predoziranja lenalidomidom, iako su u ispitivanjima raspona doza neki bolesnici bili izloženi dozama do 150 mg, a u ispitivanjima pojedinačne doze neki bolesnici bili su izloženi dozama do 400 mg. Glavna toksičnost koja je ograničavala dozu u tim ispitivanjima bila je u osnovi hematološka. U slučaju predoziranja savjetuje se potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi imunosupresivi. ATK oznaka: L04AX04.

Mehanizam djelovanja
Lenalidomid se izravno veže na cereblon, komponentu kulin-RING E3 kompleksa ubikvitin ligaze koja uključuje protein 1 (DDB1) koji se veže na oštećeno mjesto deoksiribonukleinske kiseline (DNK), kulin 4 (CUL4) i regulator kulina 1 (Roc1). U hematopoetskim stanicama lenalidomid vezivanjem za cereblon

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

regrutira proteine supstrate Aiolos i Ikaros, limfocitne transkripcijske faktore, što vodi do njihove ubikvitinacije i naknadne degradacije, a rezultat su izravni citotoksični i imunomodulatorni učinci.

Točnije, lenalidomid inhibira proliferaciju i povećava apoptozu određenih tumora hematopoetskih stanica (uključujući tumorske plazma stanice multiplog mijeloma, tumorske stanice folikularnog limfoma te one s delecijama kromosoma 5), pojačava imunitet posredovan T-stanicama i prirodnoubilačkim (NK) stanicama te povećava broj NK stanica, T-stanica i NK T-stanica. Kod mijelodisplastičnog sindroma s del (5q), lenalidomid selektivno inhibira abnormalni klon povećanjem apoptoze stanica s delecijom (5q). Kombinacija lenalidomida i rituksimaba povećava staničnu toksičnost ovisnu o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity,* ADCC) i izravnu tumorsku apoptozu u stanicama folikularnog tumora.
Mehanizam djelovanja lenalidomida uključuje također dodatna djelovanja kao što su antiangiogena i proeritropoetska svojstva. Lenalidomid inhibira angiogenezu blokadom migracije i adhezije endotelnih stanica i stvaranja mikrocirkulacije, povećava stvaranje fetalnog hemoglobina putem CD34+ hematopoetskih matičnih stanica te inhibira stvaranje proupalnih citokina (npr. TNF-α i IL-6) u monocitima.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Sigurnost i djelotvornost lenalidomida procijenjene su u šest ispitivanja faze 3 kod novodijagnosticiranog multiplog mijeloma, dva ispitivanja faze 3 kod relapsa refraktornog multiplog mijeloma, jednom ispitivanju faze III i jednom ispitivanju faze II kod mijelodisplastičnih sindroma, jednom ispitivanju faze II kod limfoma plaštenih stanica i jednom ispitivanju faze 3 te jednom ispitivanju faze 3b kod iNHL-a, kao što je opisano u nastavku.

Novodijagnosticirani multipli mijelom
- Terapija održavanja lenalidomidom u bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica

Djelotvornost i sigurnost terapije održavanja lenalidomidom procijenjene su u dva multicentrična randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 s dvije paralelne skupine bolesnika: CALGB 100104 i IFM 2005-02.

CALGB 100104
Bolesnici prikladni za ispitivanje bili su oni u dobi između 18 i 70 godina s aktivnim multiplim mijelomom koji zahtijeva liječenje i bez progresije poslije početnog liječenja.

Unutar 90-100 dana poslije transplantacije autolognih matičnih stanica, bolesnici su randomizirani 1:1 u skupine koje su kao terapiju održavanja primale ili lenalidomid ili placebo. Doza održavanja iznosila je 10 mg jednom dnevno od 1. do 28. dana ponavljajućih 28-dnevnih ciklusa (s povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 mjeseca ako nije postojala toksičnost koja ograničava dozu), a liječenje je trajalo bez prekida sve do progresije bolesti.

U ispitivanju, mjera primarnog ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*) od randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrti, štogod se dogodilo prije; ispitivanje nije omogućilo ishod ukupnog preživljenja. Ukupno je randomizirano 460 bolesnika: 231 bolesnik u skupinu lenalidomida i 229 bolesnika u skupinu placeba. Demografski podaci i s bolešću povezane karakteristike bolesnika bile su uravnoteženi u obje skupine.

Otkrivena je slijepa šifra ispitivanja na preporuku Povjerenstva za praćenje podataka (engl. *Data Monitoring Committee*) nakon prelaženja praga za prethodno planiranu interim analizu preživljenja bez progresije bolesti. Nakon otkrivanja slijepe šifre ispitivanja, bolesnici u skupini placeba mogli su preći u skupinu lenalidomida prije napredovanja bolesti.

Rezultati preživljenja bez progresije bolesti, nakon prethodno planirane interim analize, do zaključnog datuma podataka 17. prosinca 2009. (15,5 mjeseci praćenja) pokazali su 62%-tno smanjenje rizika napredovanja bolesti ili smrti u korist lenalidomida (HR = 0,38; 95% CI 0,27; 0,54; p <0,001). Medijan ukupnog preživljenja bez progresije bolesti bio je 33,9 mjeseci (95% CI NP, NP) u skupini lenalidomida naspram 19,0 mjeseci (95% CI 16,2; 25.6) u skupini placebo.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Korist u smislu preživljenja bez progresije bolesti opažena je u podskupini bolesnika s potpunim odgovorom i u podskupini bolesnika koji nisu postigli potpuni odgovor.

Rezultati studije, prekinute 1. veljače 2016., su prikazani u tablici 7.

Tablica 7. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
PFS prema procjeni ispitivača		
Medijan[a] vremena PFS, mjeseci (95% CI)[b]	**56,9** (41,9; 71,7)	**29,4** (20,7; 35,5)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]	**0,61** (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2[e]		
Medijan[a] trajanja PFS2-a, mjeseci (95% CI)[b]	**80,2** (63,3; 101,8)	**52,8** (41,3; 64,0)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]	**0,61** (0,48; 0,78); <0,001	
Ukupno preživljenje		
Medijan[a] vremena OS, mjeseci (95% CI)[b]	**111,0** (101,8; NP)	**84,2** (71,0; 102,7)
Stopa preživljenja u 8 godina, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]	**0,61** (0,46; 0,81); <0,001	
Praćenje		
Medijan[f] (min, maks), mjeseci: svi preživjeli bolesnici	**81,9** (0,0; 119,8)	**81,0** (4,1; 119,5)

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; maks = maksimum; min = minimum; NP = nije procjenjivo; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti;

[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

[b] 95% CI interval pouzdanosti oko medijana.

[c] Na temelju Coxova modela proporcionalnih hazarda kojim se uspoređuju funkcije hazarda povezane s navedenim terapijskim skupinama.

[d] p-vrijednost temelji se na nestratificiranom log-rang testu Kaplan-Meierove krivulje razlika između navedenih terapijskih skupina.

[e] Eksploratorni ishod (PFS2). Lenalidomid, koji su primili ispitanici iz skupine placeba koji su bili prešli u skupinu lenalidomida prije progresije bolesti, po otkrivanju slijepe šifre ispitivanja nije se smatrao terapijom druge linije.

[f] Medijan se odnosi na trajanje praćenja poslije transplantacije autolognih matičnih stanica u svih preživjelih ispitanika.

Podaci zaključeni: 17. prosinca 2009. i 01. veljače 2016.

IFM 2005-02

Bolesnici prikladni za ispitivanje bili su oni u dobi < 65 godina u vrijeme postavljanja dijagnoze, koji su bili podvrgnuti transplantaciji autolognih matičnih stanica i postigli barem stabilan odgovor u vrijeme hematološkog oporavka. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 u skupine u kojima su kao terapiju održavanja primali ili lenalidomid ili placebo (10 mg jednom dnevno, od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa s povećanjem do 15 mg jednom dnevno nakon 3 mjeseca ako nije postojala toksičnost koja ograničava dozu), poslije 2 ciklusa konsolidacije lenalidomida (25 mg na dan, od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa). Liječenje je trajalo bez prekida sve do progresije bolesti.

Primarni je ishod bio PFS, definiran kao vrijeme od randomizacije do datuma progresije bolesti ili smrti, štogod se dogodilo prije; ispitivanje nije omogućilo ishod ukupnog preživljenja. Ukupno je randomizirano 614 bolesnika: 307 bolesnika u skupinu lenalidomida i 307 bolesnika u skupinu placeba.

Otkrivena je slijepa šifra ispitivanja na preporuku Povjerenstva za praćenje podataka (engl. *Data Monitoring Committee*) nakon prelaženja praga za prethodno planiranu interim analizu preživljenja bez progresije bolesti. Nakon otkrivanja slijepe šifre ispitivanja, bolesnici u skupini placeba nisu prešli u skupinu lenalidomida prije progresije bolesti. Skupina lenalidomida prekinula je ispitivanje, kao proaktivna mjera sigurnosti, nakon opažanja neuravnoteženosti s obzirom na druge primarne maligne bolesti (vidjeti dio 4.4).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Rezultati PFS-a pri otkrivanju slijepe šifre ispitivanja, nakon prethodno planirane interim analize, do zaključnog datuma podataka 7. srpnja 2010. (praćenje u trajanju od 31,4 mjeseci) pokazali su smanjeni rizik progresije bolesti ili smrti od 48% u korist lenalidomida (HR = 0,52; 95% CI 0,41; 0,66; p < 0,001). Medijan ukupnog PFS-a bio je 40,1 mjeseci (95% CI 35,7; 42,4) u skupini lenalidomida naspram 22,8 mjeseci (95% CI 20,7; 27,4) u skupini placeba.

Korist u smislu preživljenja bez napredovanja bolesti bila je manja u podskupini bolesnika s potpunim odgovorom nego u skupini bolesnika koji nisu postigli potpuni odgovor.

Ažurirani PFS, do zaključnog datuma podataka 1. veljače 2016. (96,7 mjeseci praćenja) i dalje pokazuje prednost PFS-a: HR = 0,57 (95% CI 0,47; 0,68; p <0,001). Medijan ukupnog PFS-a bio je 44,4 mjeseci (39,6; 52,0) u skupini lenalidomida naspram 23,8 mjeseci (95% CI 21,2; 27,3) u skupini placeba. Za PFS2, opažen HR bio je 0,80 (95% CI 0,66; 0,98; p = 0,026) za lenalidomid naspram placeba. Medijan ukupnog PFS2-a bio je 69,9 mjeseci (95% CI 58,1; 80,0) u skupini lenalidomida naspram 58,4 mjeseci (95% CI 51,1; 65,0) u skupini placeba. Za OS, opažen HR bio je 0,90: (95% CI 0,72; 1,13; p = 0,355) za lenalidomid naspram placeba. Medijan ukupnog vremena preživljenja bio je 105,9 mjeseci (95% CI 88,8; NE) u skupini lenalidomida naspram 88,1 mjeseci (95% CI 80,7; 108,4) u skupini placeba.

- Lenalidomid u kombinaciji s bortezomibom i deksametazonom u bolesnika koji nisu prikladni za transplantaciju matičnih stanica

U ispitivanju SWOG S0777 procjenjivao se dodatak bortezomiba osnovnom lenalidomidu i deksametazonu kao početno liječenje, nakon čega je slijedila kontinuirana primjena Rd sve do napredovanja bolesti, u bolesnika s prethodno neliječenim multiplim mijelomom koji ili nisu bili prikladni za transplantaciju ili su bili prikladni, ali nisu planirani za skoru transplantaciju matičnih stanica.

Bolesnici u skupini liječenoj lenalidomidom, bortezomibom i deksametazonom (RVd) primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan peroralno od 1. do 14. dana, bortezomib u dozi od 1,3 mg/m^2 tjelesne površine intravenski 1., 4., 8. i 11. dana i deksametazon u dozi od 20 mg na dan peroralno 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dana ponavljanih 21-dnevnih ciklusa do osam 21-dnevnih ciklusa (24 tjedna). Bolesnici u skupini liječenoj lenalidomidom i deksametazonom (Rd) primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan peroralno od 1. do 21. dana i deksametazon u dozi od 40 mg na dan peroralno 1., 8., 15. i 22. dan ponavljanih 28-dnevnih ciklusa do šest 28-dnevnih ciklusa (24 tjedna). Bolesnici iz obje skupine nastavili su uzimati Rd: lenalidomid u dozi od 25 mg na dan peroralno od 1. do 21. dana i deksametazon u dozi od 40 mg na dan peroralno 1., 8., 15. i 22. dan ponavljanih 28-dnevnih ciklusa. Liječenje se trebalo nastaviti do napredovanja bolesti.

Mjera primarne djelotvornosti u ovom ispitivanju bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS). Od ukupno 523 bolesnika uključena u ispitivanje, 263 bolesnika bilo je randomizirano na RVd, a 260 bolesnika na Rd. Početni demografski podaci i karakteristike u pogledu bolesti bile su dobro uravnotežene između skupina.

Prema procjeni IRAC-a (engl. *Independent Response Adjudication Committee*), rezultati PFS-a u vrijeme primarne analize, sa zaključnim datumom podataka od 5. studenoga 2015. (praćenje 50,6 mjeseci) pokazali su 24%-tno smanjenje rizika za napredovanje bolesti ili smrt, što je bilo u prilog RVd-a (HR = 0,76; 95% CI 0,61; 0,94; p = 0,010). U skupini RVd medijan ukupnog PFS-a bio je 42,5 mjeseci (95% CI 34,0; 54,8) naspram 29,9 mjeseci (95% CI 25,6; 38,2) u skupini Rd. Korist je opažena bez obzira na prikladnost bolesnika za transplantaciju matičnih stanica.

Rezultati ispitivanja sa zaključnim datumom podataka od 1. prosinca 2016., pri čemu je medijan vremena praćenja svih preživjelih bolesnika bio 69,0 mjeseci, prikazani su u tablici 8. Korist u prilog RVd-a opažena je bez obzira na prikladnost bolesnika za transplantaciju matičnih stanica.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Tablica 8. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

	Početno liječenje	
	RVd (3-tjedni ciklusi x 8) (N = 263)	**Rd (4-tjedni ciklusi x 6) (N = 260)**
PFS prema procjeni IRAC-a (mjeseci)		
Medijan[a] vremena PFS-a, mjeseci (95% CI)[b]	**41,7** (33,1; 51,5)	**29,7** (24,2; 37,8)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]	**0,76** (0,62; 0,94); 0,010	
Ukupno preživljenje (mjeseci)		
Medijan[a] vremena OS, mjeseci (95% CI)[b]	**89,1** (76,1; NP)	**67,2** (58,4; 90,8)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]	**0,72** (0,56; 0,94); 0,013	
Odgovor – n (%)		
Ukupni odgovor: CR, VGPR ili PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Praćenje (mjeseci)		
Medijan[e] (min, maks): svi bolesnici	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = interval pouzdanosti; HR = omjer hazarda; maks = maksimum; min = minimum; NP = nije procjenjivo; OS = ukupno preživljenje; PFS = preživljenje bez progresije bolesti.

[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

[b] Dvostrani 95% CI oko medijana vremena.

[c] Temelji se na nestratificiranom Coxovom modelu proporcionalnih hazarda koji uspoređuje funkcije hazarda povezane s terapijskim skupinama (RVd:Rd).

[d] p-vrijednost temelji se na nestratificiranom log-rang testu

[e] Medijan praćenja računao se od datuma randomizacije.

Podaci zaključeni 1. prosinca 2016.

Ažurirani rezultati za ukupno preživljenje (OS), sa zaključnim datumom podataka od 1. svibnja 2018. (medijan praćenja preživjelih ispitanika 84,2 mjeseca) nastavljaju pokazivati prednost za OS što govori u prilog RVd-a: HR = 0,73 (95% CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Udio živih ispitanika nakon 7 godina bio je 54,7% u skupini RVd naspram 44,7% u skupini Rd.

- Primjena lenalidomida u kombinaciji s deksametazonom u bolesnika koji nisu bili prikladni za transplantaciju matičnih stanica

Sigurnost i djelotvornost lenalidomida procijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (MM-020) na 3 skupine bolesnika koji su bili u dobi od najmanje 65 godina ili stariji, a ako su bili mlađi od 65 godina, tada nisu bili kandidati za transplantaciju matičnih stanica jer su je odbili ili im transplantacija matičnih stanica nije bila dostupna zbog cijene ili drugih razloga.
U ispitivanju (MM-020) uspoređivali su se lenalidomid i deksametazon (Rd) davani tijekom 2 razdoblja različitog trajanja (tj. do napredovanja bolesti [skupina Rd] ili do osamnaest 28-dnevnih ciklusa [72 tjedna, skupina Rd18]) s melfalanom, prednizonom i talidomidom (MPT) davanim u najviše dvanaest 42-dnevna ciklusa (72 tjedna). Bolesnici su bili randomizirani (1:1:1) u 1 od 3 terapijske skupine. Prilikom randomizacije, bolesnici su bili stratificirani prema dobi (≤ 75 naspram > 75 godina), stadiju bolesti (ISS stadij I i II naspram stadij III) te zemlji.

Bolesnici u skupinama Rd i Rd18 uzimali su lenalidomid 25 mg jednom dnevno od 1. do 21. dana 28-dnevnih ciklusa prema planu ispitivanja. Deksametazon 40 mg bio je doziran jednom dnevno 1., 8., 15 i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Početna doza i režim za Rd i Rd18 bili su prilagođeni prema dobi i funkciji bubrega (vidjeti dio 4.2). Bolesnici u dobi > 75 godina primali su deksametazon u dozi od 20 mg jednom dnevno 1., 8., 15. i 22. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Tijekom ispitivanja, svi su bolesnici primili profilaktičku antikoagulaciju (heparin niske molekularne težine, varfarin, heparin, nisku dozu aspirina).

U ispitivanju, primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 1623 bolesnika, s tim da je

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

535 bolesnika randomizirano na Rd, 541 bolesnik bio je randomiziran na Rd18, a 547 bolesnika bilo je randomizirano na MPT. Demografski podaci i uz bolest povezane karakteristike bolesnika prije ispitivanja bili su dobro ujednačeni u sve 3 skupine. Sveukupno, ispitanici su imali uznapredovali stupanj bolesti: od ukupne populacije u ispitivanju 41% imao je ISS stadij III, 9% imalo je tešku bubrežnu insuficijenciju (klirens kreatinina [CLcr] < 30 mL/min). Medijan dobi u 3 skupine iznosio je 73 godine.

U tablici 9 prikazani su podaci za PFS, PFS2 i ukupno preživljenje (OS) do zaključnog datuma 3. ožujka 2014., dobiveni u obnovljenoj analizi u kojoj je medijan vremena praćenja za sve preživjele ispitanike bio 45,5 mjeseci.

Tablica 9. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

	Rd (N = 535)	**Rd18 (N = 541)**	**MPT (N = 547)**
PFS prema procjeni ispitivača (mjeseci)			
Medijan[a] trajanja PFS-a, mjeseci (95% CI)[b]	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); < 0,001		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); < 0,001		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2[e] (mjeseci)			
Medijan[a] trajanja PFS2-a, mjeseci (95% CI)[b]	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); < 0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Ukupno preživljenje (mjeseci)			
Medijan[a] vremena OS, mjeseci (95% CI)[b]	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI][c]; p-vrijednost[d]			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Praćenje (mjeseci)			
Medijan[f] (min, maks): svi bolesnici	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Odgovor mijeloma[g] n (%)			
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)
Ukupni odgovor: CR, VGPR ili PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trajanje odgovora (mjeseci) [h]			
Medijan[a] (95% CI)[b]	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = terapija protiv mijeloma (engl. *antimyeloma therapy*); CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); CR = potpuni odgovor (engl. *complete response*); d = niska doza deksametazona (engl. *low-dose dexamethasone*); HR = omjer hazarda (engl. *hazard ratio*); IMWG = međunarodna radna skupina za mijelom (engl. *International Myeloma Working Group*); IRAC = neovisno povjerenstvo za stručnu procjenu odgovora, (engl. *Independent Response Adjudication Committee*); M = melfalan; maks = maksimum; min = minimum; NE = nije procjenjivo (engl. *not estimable*); OS = ukupno preživljenje (engl. *overall survival*); P = prednizon; PFS = preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression-free survival*); PR = djelomični odgovor (engl. *partial response*); R = lenalidomid; Rd = Rd davan do dokumentirane progresivne bolesti; Rd18 = Rd davan ≤ 18 ciklusa; SE = standardna greška (engl. *standard error*); T = talidomid; VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor (engl. *very good partial response*); vs = naspram (engl. *versus*)

[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni.

[b] 95% CI interval pouzdanosti oko medijana.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

[c] Na temelju Coxova modela proporcionalnih hazarda kojim se uspoređuju funkcije hazarda povezane s navedenim terapijskim skupinama.
[d] p-vrijednost temelji se na nestratificiranom log-rang testu Kaplan-Meierove krivulje razlika između navedenih terapijskih skupina.
[e] Eksploratorni ishod (PFS2)
[f] Medijan je univarijantna statistička mjera bez prilagodbe za cenzuru.
[g] Najbolja procjena odgovora tijekom faze liječenja u ispitivanju (za definicije svake kategorije odgovora zaključni datum podataka bio je 24. svibnja 2013).
[h] Podaci zaključeni 24. svibnja 2013.

- Lenalidomid u kombinaciji s melfalanom i prednizonom nakon čega slijedi terapija održavanja u bolesnika koji nisu prikladni za transplantaciju

Sigurnost i djelotvornost lenalidomida procijenjena je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze 3 (MM-015) na 3 skupine bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, koji su imali kreatinin u serumu < 2,5 mg/dL. U ispitivanju se usporedila terapija lenalidomidom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom (MPR), s terapijom održavanja lenalidomidom ili bez nje do napredovanja bolesti, s terapijom melfalanom i prednizonom tijekom najviše 9 ciklusa. Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1:1 u jednu od 3 terapijske skupine. Bolesnici su bili stratificirani prema dobi (≤ 75 naspram > 75 godina) i stadiju bolesti (ISS; stupnjevi I i II naspram stupnja III).

Ovo ispitivanje istraživalo je primjenu kombinirane terapije MPR (melfalan 0,18 mg/kg peroralno od 1. do 4. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima; prednizon 2 mg/kg peroralno od 1. do 4. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima; i lenalidomid 10 mg na dan, peroralno od 1.do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima) kao indukcijske terapije, do 9 ciklusa. Bolesnici koji su završili 9 ciklusa ili nisu mogli završiti 9 ciklusa zbog nepodnošenja, nastavili su s terapijom održavanja počevši s lenalidomidom 10 mg peroralno od 1. do 21. dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima do progresije bolesti.

U ispitivanju, primarni ishod djelotvornosti bilo je preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). U ispitivanje je bilo uključeno ukupno 459 bolesnika, s tim da je 152 bolesnika bilo randomizirano na MPR+R, 153 bolesnika bilo je randomizirano na MPR+p, a 154 bolesnika bilo je randomizirano na MPp+p. Demografski podaci i uz bolest povezane karakteristike bolesnika prije ispitivanja bile su dobro ujednačene u sve 3 skupine; posebice, približno 50% bolesnika uključenih u svaku skupinu imalo je sljedeće karakteristike: ISS stadij III i klirens kreatinina < 60 mL/min. Medijan dobi bio je 71 godina u skupinama MPR+R i MPR+p i 72 godine u skupini MPp+p.

U tablici 10 prikazani su podaci ispitivanja u kojem su se analizirali podaci za PFS, PFS2 i OS do zaključnog datuma podataka u travnju 2013., gdje je medijan vremena praćenja za sve preživjele ispitanike iznosio 62,4 mjeseca.

Tablica 10. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti

	MPR+R (N = 152)	**MPR+p (N = 153)**	**MPp+p (N = 154)**
PFS prema procjeni ispitivača (mjeseci)			
Medijan[a] trajanja PFS-a, mjeseci (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% CI]; p-vrijednost			
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		
PFS2 (mjeseci)[¤]			
Medijan[a] trajanja PFS2-a, mjeseci (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% CI]; p-vrijednost			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

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		
Ukupno preživljenje (mjeseci)			
Medijan[a] vremena OS, mjeseci (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% CI]; p-vrijednost			
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		
Praćenje (mjeseci)			
Medijan (min, maks): svi bolesnici	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Odgovor mijeloma prema procjeni ispitivača n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabilna bolest (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Odgovor se ne može procijeniti (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trajanje odgovora (CR+PR) prema procjeni ispitivača (mjeseci)			
Medijan[a] (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = omjer hazarda; M = melfalan; NE = nije procjenjivo; OS = ukupno preživljenje; p = placebo; P = prednizon;
PD = progresivna bolest (engl. *progressive disease*); PR = djelomični odgovor; R = lenalidomid; SD = stabilna bolest (engl. *stable disease*); VGPR = vrlo dobar djelomični odgovor.

[a] Medijan se temelji na Kaplan-Meierovoj procjeni

[¤] PFS2 (eksploratorni ishod) definiran je za sve bolesnike (ITT) kao vrijeme od randomizacije do početka 3. linije terapije protiv mijeloma (AMT) ili do smrti u svih randomiziranih bolesnika.

Dodatna pomoćna ispitivanja novodijagnosticiranog multiplog mijeloma
Otvoreno, randomizirano, multicentrično ispitivanje faze 3 (ECOG E4A03) provedeno je u 445 bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom; 222 bolesnika bila su randomizirana u skupinu koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona, a 223 bolesnika randomizirana su u skupinu koja je primala lenalidomid/standardnu dozu deksametazona. Bolesnici randomizirani u skupinu lenalidomid/standardna doza deksametazona primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan od 1. do 21. dana svakih 28 dana i deksametazon u dozi od 40 mg na dan od 1. do 4., 9. do 12 te od 17. do 20. dana svakih 28 dana u prva četiri ciklusa. Bolesnici randomizirani u skupinu koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona primali su lenalidomid u dozi od 25 mg na dan od 1.do 21. dana svakih 28 dana i nisku dozu deksametazona – 40 mg na dan 1., 8., 15. i 22. dana svakih 28 dana. U skupini lenalidomid/niska doza deksametazona, 20 bolesnika (9,1%) imalo je bar jedan prekid doze u usporedbi sa 65 bolesnika (29,3%) u skupini lenalidomid/standardna doza deksametazona.

U post-hoc analizi, uočena je niža smrtnost u skupini koja je primala lenalidomid/nisku dozu deksametazona od 6,8% (15/220) u usporedbi sa skupinom koja je primala lenalidomid/standardnu dozu deksametazona od 19,3% (43/223) u populaciji bolesnika s novodijagnosticiranim multiplim mijelomom, s medijanom praćenja od 72,3 tjedna.

Međutim, uz dulje praćenje uočeno je da razlika u ukupnom preživljenju u korist lenalidomida/niske doze deksametazona pokazuje tendenciju smanjenja.

Multipli mijelom uz najmanje jednu prethodnu terapiju
Djelotvornost i sigurnost lenalidomida procijenjene su u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja faze 3 u paralelnim skupinama (MM-009 i MM-010) liječenim lenalidomidom i deksametazonom nasuprot primjeni samog deksametazona u prethodno liječenih bolesnika s multiplim mijelomom. Od 353 bolesnika u ispitivanjima MM-009 i MM-010 koji su primali lenalidomid/deksametazon, 45,6% bilo je u dobi od 65 godina ili više. Od 704 bolesnika koji su procijenjeni u ispitivanju MM-009 i MM-010, 44,6% bilo je u dobi od 65 godina ili više.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

U oba ispitivanju bolesnici liječeni lenalidomidom/deksametazonom (len/deks) uzimali su 25 mg lenalidomida peroralno jednom dnevno od 1. do 21. dana te odgovarajuću kapsulu placeba jednom dnevno od 22. do 28. dana u svakom 28-dnevnom ciklusu. Bolesnici koji su primali placebo/deksametazon (placebo/deks) uzimali su jednu kapsulu placeba od 1. do 28. dana u svakom 28-dnevnom ciklusu. Tijekom prvih 4 ciklusa terapije bolesnici u obje skupine liječenja uzimali su 40 mg deksametazona peroralno jednom dnevno od 1. do 4. dana, od 9. do 12. i od 17. do 20. dana svakog 28-dnevnog ciklusa. Nakon prvih 4 ciklusa terapije, doza deksametazona smanjena je na 40 mg peroralno jednom dnevno od 1. do 4. dana svakog 28-dnevnog ciklusa liječenja. U oba ispitivanja liječenje se trebalo nastaviti do napredovanja bolesti. U oba ispitivanja bile su dopuštene prilagodbe doze na temelju kliničkog i laboratorijskog nalaza.

Primarni ishod u oba ispitivanja bilo je vrijeme do napredovanja bolesti. Ukupno 353 bolesnika bila su procijenjena u ispitivanju MM-009; 177 u skupini koja je primala len/deks i 176 u skupini koja je primala placebo/deks te ukupno 351 bolesnik u ispitivanju MM-010; 176 u skupini koja je primala len/deks i 175 u skupini koja je primala placebo/deks.

U oba ispitivanja, početne demografske i s bolešću povezane karakteristike bile su usporedive između skupina koje su primale len/deks i placebo/deks. Obje populacije bolesnika imale su medijan dobi od 63 godine s usporedivim omjerom muškaraca i žena. Status funkcionalnog stanja prema ljestvici ECOG bio je usporediv između obje skupine kao i broj i vrsta prethodnih linija liječenja.

Prethodno planirane interim analize za oba ispitivanja pokazale su da je kombinacija len/deks statistički značajno superiornija ($p < 0,00001$) u odnosu na sam deksametazon za primarni ishod, vrijeme do napredovanja bolesti (medijan vremena praćenja u trajanju od 98 tjedana). Potpuni odgovor i ukupne stope odgovora u skupini koja je primala len/deks bile su također značajno više nego u skupini koja je primala placebo/deks za oba ispitivanja. Rezultati tih analiza doveli su kasnije do otkrivanja slijepe šifre u oba ispitivanja kako bi se omogućilo da skupina koja je primala placebo/deks bude liječena kombinacijom len/deks.

Produljeno praćenje analize djelotvornosti provedeno je s medijanom praćenja od 130,7 tjedana. Tablica 11 sažima rezultate analiza praćenja djelotvornosti – udružena ispitivanja MM-009 i MM-010.

U ovoj udruženoj produljenoj analizi praćenja, medijan vremena do napredovanja bolesti iznosio je 60,1 tjedan (95% CI: 44,3, 73,1) u bolesnika liječenih kombinacijom len/deks (N = 353) nasuprot 20,1 tjednu (95% CI: 17,7, 20,3) u bolesnika liječenih placebom/deks (N = 351). Medijan preživljenja bez napredovanja bolesti iznosio je 48,1 tjedan (95% CI: 36,4, 62,1) u bolesnika liječenih kombinacijom len/deks nasuprot 20,0 tjedana (95% CI: 16,1, 20,1) u bolesnika liječenih placebom/deks. Medijan trajanja liječenja iznosio je 44,0 tjedana (min: 0,1, maks: 254,9) za len/deks te 23,1 tjedan (min: 0,3, maks: 238,1) za placebo/deks. Stope potpunog odgovora, djelomičnog odgovora te ukupnog odgovora u skupini koja je primala len/deks bili su također značajno viši nego u skupini koja je primala placebo/deks u oba ispitivanja. Medijan ukupnog preživljenja u produljenim analizama praćenja udruženih ispitivanja iznosio je 164,3 tjedna (95% CI: 145,1, 192,6) u bolesnika liječenih kombinacijom len/deks nasuprot 136,4 tjedna (95% CI: 113,1, 161,7) u bolesnika liječenih placebom/deks. Unatoč činjenici da je od 351 bolesnika koji su bili nasumično dodijeljeni skupini koja je primala placebo/deks 170 primalo lenalidomid nakon napredovanja bolesti ili nakon otkrivanja slijepe šifre ispitivanja, udružene analize ukupnog preživljenja pokazale su statistički značajnu prednost preživljenja za len/deks u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo/deks (HR = 0,833, 95% CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tablica 11. Sažetak rezultata analize djelotvornosti na datum završetka produljenog praćenja – udružena ispitivanja MM-009 i MM-010 (zaključni datumi 23. srpnja 2008. odnosno 2. ožujka 2008.)

Ishod	**len/deks (N = 353)**	**placebo/deks (N = 351)**	
Vrijeme do događaja			**HR [95% CI], p-vrijednost[a]**
Vrijeme do napredovanja bolesti	60,1 [44,3;	20,1 [17,7;	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Ishod	len/deks (N = 353)	placebo/deks (N = 351)	
Medijan [95% CI], tjedni	73,1]	20,3]	
Preživljenje bez napredovanja bolesti Medijan [95% CI], tjedni	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Ukupno preživljenje Medijan [95% CI], tjedni Jednogodišnja ukupna stopa preživljenja	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Stopa odgovora			**Omjer izgleda [95% CI], p-vrijednost[b]**
Ukupni odgovor [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Potpuni odgovor [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Dvostrani log-rang test koji uspoređuje krivulje preživljenja između skupina liječenja.
b: Dvostrani hi-kvadrat test s korigiranim kontinuitetom.

Mijelodisplastični sindromi
Djelotvornost i sigurnost lenalidomida procijenjene su u bolesnika s anemijom ovisnom o transfuziji zbog mijelodisplastičnih sindroma niskog ili srednjeg-1 rizika povezanih s citogenetskom abnormalnosti koja se očituje kao delecija 5q te s dodatnim citogenetskim abnormalnostima ili bez njih, u dva glavna ispitivanja: multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III s 3 skupine ispitanika koji su primali dvije doze peroralnog lenalidomida (10 mg i 5 mg) u usporedbi s placebom (MDS-004), i multicentričnom otvorenom ispitivanju faze II s jednom skupinom ispitanika koja je primala lenalidomid (10 mg) (MDS-003).

Rezultati prikazani u nastavku odnose se na cijelu populaciju ispitivanu u MDS-003 i MDS-004, a rezultati za populaciju s izoliranom delecijom 5q prikazani su odvojeno.

U ispitivanju MDS-004, u kojemu je 205 bolesnika jednoliko randomizirano u skupine koje su primale lenalidomid 10 mg, 5 mg ili placebo, analizu primarne djelotvornosti činila je usporedba stopa odgovora neovisnosti o transfuziji u skupinama koje su primale 10 mg i 5 mg lenalidomida naspram skupine koja je primala placebo (dvostruko slijepa faza od 16 do 52 tjedna, i otvorena faza do ukupno 156 tjedana). Bolesnici za koje nije postojao dokaz za barem najmanji eritroidni odgovor nakon 16 tjedana bili su isključeni iz ispitivanja, a bolesnici u kojih je postojao dokaz za barem najmanji eritroidni odgovor mogli su nastaviti liječenje sve do eritroidnog relapsa, napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici koji su na početku primali placebo ili lenalidomid 5 mg i nisu postigli barem mali eritroidni odgovor nakon 16 tjedana liječenja, mogli su prijeći s placeba na 5 mg lenalidomida ili nastaviti liječenje lenalidomidom pri višoj dozi (5 mg do 10 mg).

U ispitivanju MDS-003 u kojemu je 148 bolesnika primalo lenalidomid u dozi od 10 mg, analizu primarne djelotvornosti činila je procjena djelotvornosti terapija lenalidomidom u smislu postizanja hematopoetskog poboljšanja u ispitanika s mijelodisplastičnim sindromima niskog ili srednjeg - 1 rizika.

Table 12. Sažetak rezultata djelotvornosti – ispitivanja MDS-004 (dvostruko slijepa faza) i MDS-003, populacija s namjerom liječenja

Ishod	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg† N = 69	5 mg†† N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Neovisnost o transfuziji (≥ 182 dana) #	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Neovisnost o transfuziji (≥ 56 dana) #	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Medijan vremena do neovisnosti o transfuziji (tjedni)	4,6	4,1	0,3	4,1

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Ishod	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg† N = 69	**5 mg†† N = 69**	**Placebo* N = 67**	**10 mg N = 148**
Medijan trajanja neovisnosti o transfuziji (tjedni)	ND∞	ND	ND	114,4
Medijan porasta u hemoglobinu, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

† Ispitanici liječeni lenalidomidom u dozi od 10 mg tijekom 21 dana u 28-dnevnim ciklusima
†† Ispitanici liječeni lenalidomidom u dozi od 5 mg tijekom 28 dana u 28-dnevnim ciklusima
* Većina bolesnika koja je primala placebo, prekinula je dvostruko slijepo liječenje nakon 16 tjedana zbog nedostatka djelotvornosti, a zatim su se uključili u otvorenu fazu ispitivanja.
# Povezano s porastom u hemoglobinu od ≥ 1 g/dL
∞ ND = nije dosegnuto (tj. medijan nije dosegnut)

U ispitivanju MDS-004, značajno veći udio bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima ostvario je primarni ishod neovisnosti o transfuziji (> 182 dana) uz lenalidomid u dozi od 10 mg u usporedbi s onima koji su primali placebo (55,1% nasuprot 6,0%). Među 47 bolesnika s izoliranom citogenetskom abnormalnosti koja se očituje kao delecija 5q, liječenih lenalidomidom u dozi od 10 mg, 27 bolesnika (57,4%) doseglo je neovisnost o transfuzijama crvenih krvnih stanica.

Medijan vremena do neovisnosti o transfuziji u skupini koja je primala lenalidomid u dozi od 10 mg iznosio je 4,6 tjedana. Medijan trajanja neovisnosti o transfuziji nije bio dosegnut ni u jednoj liječenoj skupini, ali bi za ispitanike liječene lenalidomidom trebao prelaziti 2 godine. Medijan porasta hemoglobina u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 6,4 g/dL u skupini koja je primala dozu od 10 mg.

Dodatni ishodi ispitivanja uključivali su citogenetički odgovor (u skupini ispitanika koja je primala dozu od 10 mg, u 30,0% opaženi su mali citogenetički odgovori a u 24,0% veliki citogenetički odgovori), procjenu kvalitete života povezanu sa zdravljem (*Health Related Quality of Life*, HRQoL) i napredovanje bolesti u akutnu mijeloičnu leukemiju. Svi rezultati dodatnih ishoda bili su dosljedni rezultatima primarnog ishoda i govorili su u prilog liječenju lenalidomidom u usporedbi s placebom.

U ispitivanju MDS-003, veliki udio bolesnika s mijelodisplastičnim sindromima postigao je neovisnost o transfuziji (> 182 dana) uz lenalidomid u dozi od 10 mg (58,1%). Medijan vremena do neovisnosti o transfuziji bio je 4,1 tjedan. Medijan trajanja neovisnosti o transfuziji bio je 114,4 tjedana. Medijan porasta hemoglobina bio je 5,6 g/dL. Veći citogenetički odgovori opaženi su u 40,9%, a manji u 30,7% ispitanika.

Velik udio ispitanika uključen u MDS-003 (72,9%) i MDS-004 (52,7%) prethodno je primao lijekove za stimulaciju eritropoeze.

Limfom plaštenih stanica
Djelotvornost i sigurnost lenalidomida procijenjene su u bolesnika s limfomom plaštenih stanica u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze II, u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka prema izboru liječnika ispitivača u bolesnika koji su se pokazali refraktorni na zadnji režim liječenja ili su imali od jednog do tri relapsa (ispitivanje MCL-002). Uključeni su bili bolesnici u dobi od najmanje 18 godina s histološki dokazanim limfomom plaštenih stanica i bolešću mjerljivom CT-om. Uvjet je bio da su bolesnici prije bili odgovarajuće liječeni najmanje jednim prethodnim kombiniranim kemoterapijskim režimom. Osim toga, u trenutku uključivanja u ispitivanje bolesnici nisu smjeli biti prikladni za intenzivnu kemoterapiju i/ili transplantaciju. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala lenalidomid ili u kontrolnu skupinu. Liječenje prema izboru liječnika ispitivača izabrano je prije randomizacije, a sastojalo se od monoterapije klorambucila, citarabina, rituksimaba, fludarabina ili gemcitabina.

Lenalidomid je primjenjivan peroralno 25 mg jednom dnevno prvih 21 dana (D1 do D21) u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima, sve do napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

s umjerenom bubrežnom insuficijencijom trebali su primati nižu početnu dozu lenalidomida od 10 mg dnevno po istom rasporedu.

Demografski podaci na početku ispitivanja bili su usporedivi u skupini koja je primala lenalidomid i kontrolnoj skupini. Obje populacije bolesnika imale su medijan dobi od 68,5 godina s usporedivim omjerom muškaraca i žena. Funkcionalni status ECOG bio je sličan u obje skupine, kao i broj prijašnjih terapija.

Primarni ishod djelotvornosti u ispitivanju MCL-002 bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS).

Rezultate djelotvornosti za populaciju predviđenu za liječenje (engl. *Intent-to-Treat*, ITT) procijenilo je nezavisno povjerenstvo za procjenu (engl. *Independent Review Committee*, IRC), a prikazani su u tablici 13 ispod.

Table 13. Sažeti prikaz rezultata djelotvornosti – ispitivanje MCL-002, populacija predviđena za liječenje

	Skupina liječena lenalidomidom N=170	**Kontrolna skupina** N=84
PFS		
PFS, medijan[a] [95% CI][b] (tjedni)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9, 30,1]
Sekvencijski HR [95% CI][e]	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekvencijski log-rang test, p-vrijednost[e]	0,004	
Odgovor[a], n (%)		
Potpuni odgovor (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Djelomični odgovor (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabilna bolest (SD)[b]	50 (29,4)	44 (52,4)
Progresivna bolest (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Nije provedeno/nedostaje	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI][c]	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7)[d] [5,02; 19,37]
p-vrijednost[e]	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI][c]	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00
p-vrijednost[e]	0,043	
Trajanje odgovora, medijan[a] [95% CI] (weeks)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Ukupno preživljenje		
HR [95% CI][c]	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rang test, p-vrijednost	0,520	

CI = interval pouzdanosti; CRR = stopa potpunog odgovora (engl. *complete response rate*); CR = potpuni odgovor; CRu = nepotvrđeni potpuni odgovor (engl. *complete response unconfirmed*); DMC = Povjerenstvo za praćenje podataka (engl. *Data Monitoring Committee*); ITT = predviđeni za liječenje; HR = omjer hazarda; KM = Kaplan-Meier; MIPI = međunarodni prognostički indeks za limfom plaštenih stanica; NP = nije primjenjivo; ORR = stopa ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*); PD = progresivna bolest; PFS = preživljenje bez progresije bolesti; PR = djelomični odgovor; SCT = transplantacija matičnih stanica (engl. *stem cell transplantation*); SD = stabilna bolest; SE = standardna pogreška.

[a] Medijan se temelji na KM procjeni.

[b] Raspon je izračunat kao 95% CI oko medijana vremena preživljenja.

[c] Srednja vrijednost i medijan su univarijantne statističke mjere bez prilagodbe za cenzuru..

[d] Stratifikacijske varijable uključivale su vrijeme od postavljanja dijagnoze do prve doze (< 3 godine i ≥ 3 godine), vrijeme od zadnje prethodne sistemske terapije protiv limfoma do prve doze (< 6 mjeseci i ≥ 6 mjeseci), prethodna transplantacija matičnih stanica (da ili ne) i MIPI na početku ispitivanja (nizak, srednji i visoki rizik).

[e] Sekvencijski test temeljio se na statističkoj ponderiranoj srednjoj vrijednosti log-rang testa koristeći nestratificirani log-rang test za povećanje veličine uzorka i nestratificirani log-rang test primarne analize. Ponderiranje se temeljilo na događajima opaženim do trenutka održavanja trećeg sastanka Povjerenstva za praćenje podataka (DMC) te na razlici između opaženih i očekivanih događaja u vrijeme primarne analize. Prikazani su povezani sekvencijski omjer hazarda i pripadajući 95% CI.

U ispitivanju MCL-002, u populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) zabilježeno je sveukupno vidljivo povećanje broja smrti unutar 20 tjedana u skupini koja je primala lenalidomid; 22/170 (13%) naspram 6/84 (7%) u kontrolnoj skupini. U bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom te brojke iznosile su 16/81 (20%) i 2/28 (7%) (vidjeti dio 4.4).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Folikularni limfom
AUGMENT - CC-5013-NHL-007
Djelotvornost i sigurnost primjene lenalidomida u kombinaciji s rituksimabom, naspram kombinacije rituksimab plus placebo, procijenjene su u bolesnika s relapsnim/refraktornim iNHL-om uključujući folikularni limfom, u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kontroliranom ispitivanju faze III (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).
Ukupno 358 bolesnika u dobi od najmanje 18 godina s histološki dokazanim limfomom marginalne zone ili folikularnim limfomom 1., 2. ili 3.a stupnja (CD20+ na temelju protočne citometrije ili histokemijske procjene) prema procjeni ispitivača ili lokalnog patologa bilo je randomizirano u omjeru 1:1. Ispitanici su prethodno primili najmanje jednu sistemsku kemoterapiju, imunoterapiju ili kemoimunoterapiju.

Lenalidomid je primjenjivan peroralno u dozi od 20 mg jednom dnevno tijekom prvih 21 dana u ponavljajućim 28-dnevnim ciklusima, tijekom 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti. Rituksimab u dozi od 375 mg/m^2 primjenjivan je svakog tjedna u 1. ciklusu (1., 8., 15. i 22. dana) te 1. dana svakog 28-dnevnog ciklusa od 2. do 5. ciklusa. Svi izračuni doza rituksimaba temeljili su se na tjelesnoj površini bolesnika i tadašnjoj težini bolesnika.

Obje liječene skupine imale su slične početne demografske podatke i s bolešću povezane karakteristike. Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti djelotvornost kombinacije lenalidomida i rituksimaba s kombinacijom rituksimab plus placebo u ispitanika s relapsnim/refraktornim folikularnim limfomom 1., 2. ili 3.a stupnja ili limfomom marginalne zone. Određivanje djelotvornosti temeljilo se na PFS-u kao primarnoj mjeri ishoda, prema procjeni IRC-a na temelju kriterija Međunarodne radne skupine (IWG) iz 2007. godine, ali bez tomografije emisijom pozitrona (engl. *positron emission tomography*, PET).

Sekundarni ciljevi ispitivanja bili su usporediti sigurnost primjene lenalidomida u kombinaciji s rituksimabom naspram rituksimaba plus placebo. Daljnji sekundarni ciljevi bili su usporediti djelotvornost rituksimaba plus lenalidomid naspram rituksimaba plus placebo na temelju ostalih parametara djelotvornosti: stopa ukupnog odgovora (ORR), stopa potpunog odgovora (CR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) prema kriterijima IWG-a iz 2007. godine bez pretrage PET-a i ukupnog preživljenja (OS).

Rezultati za ukupnu populaciju uključujući folikularni limfom i limfom marginalne zone, pokazali su da je uz medijan praćenja od 28,3 mjeseca ispitivanje doseglo PFS kao primarnu mjeru ishoda s omjerom hazarda (HR) (95%-tni interval pouzdanosti [CI]) od 0,45 (0,33; 0,61) p-vrijednost < 0,0001. Rezultati djelotvornosti u populaciji s folikularnim limfomom prikazani su u tablici 14.

Tablica 14: Sažeti prikaz podataka djelotvornosti za folikularni limfom - ispitivanje CC-5013 NHL-007

	Folikularni limfom (N = 295)	
	Lenalidomid i rituksimab (N = 147)	Placebo i rituksimab (N = 148)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) (EMA-ina pravila cenzuriranja)		
Medijan PFS-a[a] (95% CI) (mjeseci)	39,4 (25,1; NP)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29; 0,55)[b]	
p-vrijednost	< 0,0001[c]	
Objektivni odgovor[d] (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% CI[f]	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Potpuni odgovor[d], n (%) (IRC, 2007 IWGRC)	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

	Folikularni limfom (N = 295)	
	Lenalidomid i rituksimab (N = 147)	Placebo i rituksimab (N = 148)
95% CI[f]		
Trajanje odgovora[d] (medijan) (mjeseci) 95% CI [a]	36,6 (24,9; NP)	15,5 (11,2; 25,0)
Ukupno preživljenje[d,e] (OS)		
Stopa OS-a u 5. godini, n (%) 95% CI	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68.9; 83,3)
HR [95% CI]	0,49 (0,28; 0,85)[b]	
Praćenje		
Medijan trajanja praćenja (min, maks) (mjeseci)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (68,9; 90,9)

[a] Procjena medijana na temelju Kaplan-Meierove analize.
[b] Omjer hazarda i njegov interval pouzdanosti procijenjeni su na temelju nestratificiranog Coxova modela proporcionalnih hazarda.
[c] p-vrijednost na temelju log-rang testa
[d] Za sekundarne i eksploratorne mjere ishoda nisu kontrolirane α-vrijednosti.
[e] Pri medijanu praćenja od 66,14 mjeseci, bilo je 19 smrtnih slučajeva u skupini R^2 i 38 u kontrolnoj skupini.
[f] Točan interval pouzdanosti za binomnu distribuciju.

Folikularni limfom u bolesnika refraktornih na rituksimab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Ukupno 232 ispitanika u dobi od najmanje 18 godina s histološki dokazanim folikularnim limfomom (1., 2., 3.a stupnja ili limfomom marginalne zone) prema procjeni ispitivača ili lokalnog patologa, uključeno je u razdoblje početnog liječenja od 12 ciklusa lenalidomida plus rituksimab. Ispitanici koji su do kraja razdoblja indukcijske terapije postigli CR/Cru, PR ili SD bili su randomizirani za uključivanje u razdoblje terapije održavanja. Svi uključeni ispitanici morali su prethodno biti liječeni najmanje jednom sistemskom terapijom protiv limfoma. Za razliku od ispitivanja NHL-007, ispitivanje NHL-008 uključilo je bolesnike koji su bili refraktorni na rituksimab (bez odgovora ili relaps unutar 6 mjeseci terapije rituksimabom ili one koji su bili dvostruko refraktorni na rituksimab i kemoterapiju).

Tijekom indukcijskog razdoblja, ispitanici su primali 20 mg lenalidomida od 1. do 21. dana u ponavljanim 28-dnevnim ciklusima do 12 ciklusa ili do neprihvatljive toksičnosti, povlačenja pristanka na sudjelovanje ili progresije bolesti. Dozu rituksimaba od 375 mg/m^2 ispitanici su primali svaki tjedan u 1. ciklusu (1., 8., 15. i 22. dana) i 1. dana svakog drugog 28-dnevnog ciklusa (u 3., 5., 7., 9. i 11. ciklusu) do 12 ciklusa terapije. Svi izračuni doza rituksimaba temeljili su se na tjelesnoj površini bolesnika i stvarnoj težini bolesnika.

Prikazani podaci temelje se na interim analizi usmjerenoj na razdoblje indukcijskog liječenja jedne skupine. Određivanje djelotvornosti temeljilo se na stopi ukupnog odgovora (ORR), pri čemu je primarna mjera ishoda bila najbolji postignuti odgovor prema modificiranim kriterijima za odgovor Međunarodne radne skupine iz 1999. godine (engl. *International Working Group Response Criteria*, IWGRC). Sekundarni cilj bio je procijeniti druge parametre djelotvornosti kao što je trajanje odgovora (DoR).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Tablica 15. Sažeti prikaz ukupnih podataka djelotvornosti (razdoblje indukcijskog liječenja), ispitivanje CC-5013-NHL-008

	Svi ispitanci			Ispitanci s FL-om		
	Ukupno N = 187[a]	Refraktorni na rituksimab: Da N = 77	Refraktorni na rituksimab: Ne N = 110	Ukupno N = 148	Refraktorni na rituksimab: Da N = 60	Refraktorni na rituksimab: Ne N = 88
Stopa ukupnog odgovora, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
Stopa potpunog odgovora, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Broj ispitanika s odgovorom	**N = 127**	**N = 45**	**N = 82**	**N = 104**	**N = 35**	**N = 69**
% ispitanika s DoR-om[b] ≥ 6 mjeseci (95% CI)[c]	**93,0 (85,1; 96,8)**	**90,4 (73,0; 96,8)**	**94,5 (83,9; 98,2)**	**94,3 (85,5; 97,9)**	**96,0 (74,8; 99,4)**	**93,5 (81,0; 97,9)**
% ispitanika s DoR-om[b] ≥ 12 mjeseci (95% CI)[c]	**79,1 (67,4; 87,0)**	**73,3 (51,2; 86,6)**	**82,4 (67,5; 90,9)**	**79,5 (65,5; 88,3)**	**73,9 (43,0; 89,8)**	**81,7 (64,8; 91,0)**

CI = interval pouzdanosti; DoR = trajanje odgovora; FL = folikularni limfom

[a] U ovom ispitivanju, populacija za primarnu analizu bila je populacija u koje se mogla procijeniti djelotvornost indukcijskog liječenja (engl. *induction efficacy evaluable*, IEE).

[b] Trajanje odgovora definirano je kao vrijeme (mjeseci) od početnog odgovora (najmanje djelomični odgovor (PR)) do dokumentirane progresije bolesti ili smrti, štogod je nastupilo prvo.

[c] Statistički podaci dobiveni su na temelju Kaplan-Meierove metode; 95% CI temelji se na Greenwoodovoj formuli.

Napomena: Analiza je provedena samo za bolesnike koji su postigli djelomični (PR) ili bolji odgovor nakon datuma primjene prve doze indukcijske terapije i prije bilo kakvog liječenja u razdoblju održavanja te bilo kakve naknadne terapije protiv limfoma u razdoblju indukcijskog liječenja. Postotak se temelji na ukupnom broju ispitanika s odgovorom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove (EMA) izuzela je specifično za ovaj lijek obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lenalidomida za liječenje neoplazmi zrelih B-stanica, koja se odnosi na sve podskupine pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lenalidomid ima asimetrični ugljikov atom i stoga može postojati u optički aktivnim oblicima S(-) i R(+). Lenalidomid se proizvodi kao racemična smjesa. Lenalidomid je općenito topljiviji u organskim otapalima, ali iskazuje najveću topljivost u puferu HCl-a od 0,1 N.

Apsorpcija

Lenalidomid se brzo apsorbira nakon oralne primjene u zdravih dobrovoljaca natašte, s maksimalnim koncentracijama u plazmi između 0,5 i 2 sata nakon doziranja. U bolesnika, kao i u zdravih dobrovoljaca, maksimalna koncentracija (Cmax) i površina ispod krivulje za koncentraciju u vremenu (AUC) povećavaju se proporcionalno s porastom doze. Višestruke doze ne dovode do značajne akumulacije lijeka. U plazmi, relativne izloženosti S- i R- enantiomera lenalidomida iznose približno 56% odnosno 44%.

Istodobna primjena punomasnih i visokokaloričnih obroka u zdravih dobrovoljaca smanjuje opseg apsorpcije što rezultira približno 20%-tnim smanjenjem površine ispod krivulje koncentracija/vrijeme (AUC) i 50%-tnim smanjenjem Cmax u plazmi. No, u glavnim ispitivanjima multiplog mijeloma i mijelodisplastičnih sindroma u svrhu registracije lijeka u kojima su utvrđene djelotvornost i sigurnost za

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

lenalidomid, lijek je primjenjivan bez obzira na unos hrane. Stoga se lenalidomid može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Analize populacijske farmakokinetike ukazuju da je oralna apsorpcija lenalidomida u bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima i onih s limfomom plaštenih stanica slične brzine.

Distribucija

In vitro vezanje (^{14}C)-lenalidomida na proteine plazme bilo je nisko, sa srednjim vezivanjem na proteine plazme od 23% u bolesnika s multiplim mijelomom te 29% u zdravih dobrovoljaca.

Lenalidomid je prisutan u ljudskoj spermi (< 0,01% doze) nakon primjene 25 mg/dan, a lijek se ne može otkriti u spermi zdravih ispitanika 3 dana nakon prestanka uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.4).

Biotransformacija i eliminacija

Rezultati *in vitro* ispitivanja ljudskog metabolizma pokazuju da se lenalidomid ne metabolizira enzimima citokroma P450, što upućuje na to da nije vjerojatno da će primjena lenalidomida s lijekovima koji inhibiraju enzime citokroma P450 rezultirati metaboličkim interakcijama lijekova u ljudi. *In vitro* ispitivanja pokazuju da lenalidomid nema inhibitorni učinak na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ili UGT1A1. Stoga nije vjerojatno da će lenalidomid, kada se primijeni istodobno sa supstratima tih enzima, prouzročiti bilo kakve klinički značajne interakcije lijekova.

In vitro ispitivanja pokazuju da lenalidomid nije supstrat humanog proteina otpornosti na rak dojke (BCRP, od engl. *breast cancer resistance protein*), transportera proteina otpornosti na više lijekova (MRP, od engl. *multidrug resistance protein*) MRP1, MRP2 ili MRP3, transportera organskog aniona (OAT, od engl. *organic anion transporter*) OAT1 i OAT3, polipeptidnog transportera organskog aniona 1B1 (OATP1B1, od engl. *organic anion transporting polypeptide 1B1*), transportera organskog kationa (OCT, od engl. *organic cation transporter*) OCT1 i OCT2, proteina za ekstruziju više lijekova i toksina (MATE, od engl. *multidrug and toxin extrusion*) MATE1 i novih transportera organskog kationa (OCTN, od engl. *organic cation transporters novel*) OCTN1 i OCTN2.

In vitro ispitivanja pokazuju da lenalidomid nema inhibitorni učinak na humanu pumpu za izbacivanje žučnih soli (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 i OCT2.

Većina lenalidomida eliminira se putem mokraće. Doprinos izlučivanja bubrezima ukupnom klirensu u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega bio je 90%, a 4% lenalidomida eliminiralo se stolicom.

Lenalidomid se slabo metabolizira jer se 82% doze izlučuje nepromijenjeno mokraćom. Hidroksi-lenalidomid i N-acetil-lenalidomid predstavljaju 4,59%, odnosno 1,83% izlučene doze. Bubrežni klirens lenalidomida premašuje stopu glomerularne filtracije te se stoga barem do neke mjere izlučuje u aktivnom obliku.

Pri dozama od 5 do 25 mg/dan, poluvijek u plazmi iznosi približno 3 sata u zdravih dobrovoljaca i kreće se u rasponu od 3 do 5 sati u bolesnika s multiplim mijelomom, mijelodisplastičnim sindromima ili limfomom plaštenih stanica.

Starije osobe

Nisu provedena klinička ispitivanja koja bi procijenila farmakokinetiku lenalidomida posebice u starijih osoba. Analize populacijske farmakokinetike uključile su bolesnike s rasponom dobi od 39 do 85 godina i ukazuju da dob ne utječe na klirens lenalidomida (izloženost u plazmi). Budući da je u starijih bolesnika veća vjerojatnost smanjene bubrežne funkcije, treba voditi računa o odabiru doze te je razborito nadzirati funkciju bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika lenalidomida ispitana je u ispitanika s funkcijom bubrega oštećenom zbog stanja koja nisu bila zloćudne naravi. U tom ispitivanju, funkcija bubrega klasificirana je na dva načina: prema klirensu kreatinina u mokraći mjerenom tijekom 24 sata, i klirensu kreatinina procijenjenom Cockcroft-

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Gaultovom formulom. Rezultati pokazuju da se ukupni klirens lenalidomida smanjuje proporcionalno smanjenju bubrežne funkcije (< 50 mL/min), što rezultira porastom u AUC-u. U usporedbi sa skupinom sastavljenom od ispitanika s normalnom funkcijom bubrega i onih s blago oštećenom funkcijom bubrega, vrijednost AUC-a povećala se približno 2,5 puta u ispitanika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega, približno 4 puta u onih s teško oštećenom funkcijom bubrega i približno 5 puta u bolesnika s terminalnim stadijem bubrežne bolesti. Poluvijek lenalidomida povećao se od približno 3,5 sata u ispitanika s klirensom kreatinina > 50 mL/min na više od 9 sati u ispitanika sa smanjenom funkcijom bubrega < 50 mL/min. Međutim, oštećenje funkcije bubrega nije promijenilo oralnu apsorpciju lenalidomida. Vrijednost Cmax bila je slična između zdravih ispitanika i bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Približno 30% lijeka u tijelu uklonjeno je tijekom jednog postupka dijalize u trajanju od 4 sata. Preporučene prilagodbe doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega opisane su u dijelu 4.2.

Oštećenje funkcije jetre
Analize populacijske farmakokinetike uključile su bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (N = 16, ukupni bilirubin > 1 do ≤ 1,5 x GGN ili AST > GGN) i ukazuju da blago oštećenje funkcije jetre ne utječe na klirens lenalidomida (izloženost u plazmi). Nema dostupnih podataka za bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre.

Drugi intrinzični čimbenici
Analize populacijske farmakokinetike ukazuju da tjelesna težina (33 - 135 kg), spol, rasa i vrsta hematološke zloćudne bolesti (multipli mijelom, mijelodisplastični sindrom ili limfom plaštenih stanica) nemaju klinički značajan učinak na klirens lenalidomida u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanje embriofetalnog razvoja provedeno je na majmunima koji su primili lenalidomid u dozama od 0,5 do 4 mg/kg/dan. Nalazi iz ispitivanja upućuju na to da je lenalidomid prouzročio vanjske malformacije, uključujući neprohodni anus i malformacije na gornjim i donjim ekstremitetima (savijeni, skraćeni, malformirani, malrotirani i/ili odsutni dijelove ekstremiteta, oligo i/ili polidaktilija) u potomaka ženki majmuna koje su primale djelatnu tvar tijekom gravidnosti.

U pojedinih fetusa uočeni su također i različiti učinci na unutarnje organe (promjena boje, crvena žarišta na različitim organima, mala bezbojna masa iznad atrioventrikularnog zaliska, mali žučni mjehur, malformirana dijafragma).

Lenalidomid ima potencijal za akutnu toksičnost; minimalne letalne doze nakon peroralne primjene bile su > 2000 mg/kg/dan u glodavaca. Ponovljena peroralna primjena doza od 75, 150 i 300 mg/kg/dan u štakora u trajanju do 26 tjedana dovela je do reverzibilnog porasta mineralizacije pijelona bubrega povezanog s liječenjem u sve tri doze, a ta je pojava bila najviše zapažena u ženki. Smatra se da je razina neuočljivog štetnog učinka (engl. *no observable adverse effect level* (NOAEL)) manja od 75 mg/kg/dan te je približno 25 puta veća od dnevne doze izloženosti u ljudi na temelju AUC izloženosti. Ponovljena peroralna primjena doza od 4 i 6 mg/kg/dan kod majmuna u trajanju do 20 tjedana dovela je do smrtnosti i značajne toksičnosti (znatan gubitak na težini, smanjeni broj eritrocita i leukocita te trombocita, krvarenje u više organa, upala probavnog sustava, atrofija limfoidnog tkiva i koštane srži). Ponavljane doze od 1 i 2 mg/kg/dan peroralno primjenjivane na majmunima u trajanju do 1 godine dovele su do reverzibilnih promjena u celularnosti koštane srži, blagog pada u omjeru mijeloidnih i eritroidnih stanica i atrofije timusa. Blaga supresija broja leukocita opažena je pri dozama od 1 mg/kg/dan koje odgovaraju približno istoj dozi za ljude temeljem usporedbi vrijednosti AUC-a.

Ispitivanja mutagenosti *in vitro* (bakterijske mutacije, testovi na ljudskim limfocitima, limfomima miševa i stanicama embrija sirijskog hrčka) i *in vivo* (na mikrojezgri stanica štakora) nisu otkrila učinke povezane s lijekom bilo na razini gena ili kromosoma. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s lenalidomidom.

Ispitivanja razvojne toksičnosti prethodno su provedena na kunićima. U ovim ispitivanjima kunići su primili 3, 10 i 20 mg/kg/dan peroralno. Odsutnost srednjeg režnja pluća ovisna o dozi primijećena je pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dan, a poremećaj lokacije bubrega pri dozi od 20 mg/kg/dan. Iako je to

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

primijećeno pri maternalno toksičnim dozama, moglo bi se pripisati izravnom učinku. Promjene u mekom tkivu i kosturu fetusa također su primijećene pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
laktoza
mikrokristalična celuloza (E460)
umrežena karmelozanatrij (E468)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule
Lenalidomid Grindeks 2,5 mg tvrde kapsule
titanijev dioksid (E171)
želatina
sjajno plavo FCF - FD&C Blue 1 (E133)
željezov oksid, žuti (E172)

Lenalidomid Grindeks 5 mg tvrde kapsule
titanijev dioksid (E171)
želatina

Lenalidomid Grindeks 7,5 mg tvrde kapsule
titanijev dioksid (E171)
želatina
željezov oksid, žuti (E172)

Lenalidomid Grindeks 10 mg tvrde kapsule
titanijev dioksid (E171)
želatina
željezov oksid, žuti (E172)
sjajno plavo FCF - FD&C Blue 1 (E133)

Lenalidomid Grindeks 15 mg tvrde kapsule
titanijev dioksid (E171)
želatina
sjajno plavo FCF - FD&C Blue 1 (E133)

Lenalidomid Grindeks 20 mg tvrde kapsule
titanijev dioksid (E171)
želatina
sjajno plavo FCF - FD&C Blue 1 (E133)
željezov oksid, žuti (E172)

Lenalidomid Grindeks 25 mg tvrde kapsule
titanijev dioksid (E171)
želatina

Tinta za označavanje
šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
željezov oksid, crni (E172)
kalijev hidroksid (E525)
amonijak, koncentrirana otopina (E527)

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri od Al/PVC/Aclar/PVC.

Pakiranja od 7 ili 21 kapsule.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Kapsule se ne smiju otvarati ni drobiti. Ako prašak lenalidomida dođe u kontakt s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati vodom i sapunom. Ako lenalidomid dođe u kontakt sa sluznicama, treba ih temeljito isprati vodom.

Pri rukovanju blisterima ili kapsulama zdravstveni radnici i njegovatelji moraju nositi rukavice za jednokratnu upotrebu. Rukavice potom treba pažljivo skinuti kako bi se spriječilo izlaganje kože, staviti u polietilensku plastičnu vrećicu koja se može nepropusno zatvoriti, i zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Nakon toga ruke treba temeljito oprati vodom i sapunom. Trudnice ili žene koje misle da bi mogle biti trudne ne smiju rukovati blisterima ili kapsulama (vidjeti dio 4.4).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija
Tel: +371 67083205
e-mail: grindeks@grindeks.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lenalidomid Grindeks 2,5 mg tvrde kapsule: HR-H-671376953
Lenalidomid Grindeks 5 mg tvrde kapsule: HR-H-448325115
Lenalidomid Grindeks 7,5 mg tvrde kapsule: HR-H-845129130
Lenalidomid Grindeks 10 mg tvrde kapsule: HR-H-934554536
Lenalidomid Grindeks 15 mg tvrde kapsule: HR-H-033073683
Lenalidomid Grindeks 20 mg tvrde kapsule: HR-H-537202799
Lenalidomid Grindeks 25 mg tvrde kapsule: HR-H-823780929

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. studenoga 2019.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. listopada 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24.10.2025.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO