КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20180155/56/60
Разрешение №
BG/MA/MP - 65370-2 / 29-04-2024
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леналидомид Зентива 5 mg твърди капсули
Леналидомид Зентива 10 mg твърди капсули
Леналидомид Зентива 25 mg твърди капсули

Lenalidomid Zentiva 5 mg hard capsules
Lenalidomid Zentiva 10 mg hard capsules
Lenalidomid Zentiva 25 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Леналидомид Зентива 5 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа 5 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие:
Всяка капсула съдържа 107 mg лактоза.

Леналидомид Зентива 10 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа 10 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие:
Всяка капсула съдържа 214 mg лактоза.

Леналидомид Зентива 25 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа 25 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие:
Всяка капсула съдържа 200 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Леналидомид Зентива 5 mg твърди капсули
Зелена непрозрачна капачка/светлокафяво непрозрачно тяло, капсула с размер 2, 17,50-18,50 mm, маркирани с черно мастило с „LP“ на капачката и „638“ на тялото и пълни с бял прах.

Леналидомид Зентива 10 mg твърди капсули
Жълта непрозрачна капачка/сиво непрозрачно тяло, капсула с размер 0, 21,20-22,20 mm, маркирани с черно мастило с „LP“ на капачката и „639“ на тялото и пълни с бял прах.

Леналидомид Зентива 25 mg твърди капсули
Бяла непрозрачна капачка/бяло непрозрачно тяло, капсула с размер 0, 21,20-22,20 mm, маркирани с черно мастило с „LP“ на капачката и „642“ на тялото и пълни с бял прах.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Мултиплен миелом

Леналидомид Зентива като монотерапия е показан за поддържащо лечение на възрастни пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които са били подложени на автоложна трансплантация на стволови клетки.

Леналидомид Зентива като комбинирана терапия с дексаметазон или бортезомиб и дексаметазон, или мелфалан и преднизон (вж. точка 4.2) е показан за лечение на възрастни пациенти с нелекуван до момента мултиплен миелом, които не са подходящи за трансплантация.

Леналидомид Зентива, в комбинация с дексаметазон, е показан за лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне една предварителна терапия.

Миелодиспластични синдроми
Леналидомид Зентива като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с трансфузионно-зависима анемия, дължаща се на миелодиспластични синдроми с малък или среден (ниво 1) риск, свързани с цитогенетичната аномалия изолирана делеция 5q, когато други терапевтични опции са недостатъчни или неподходящи.

Мантелноклетъчен лимфом
Леналидомид Зентива като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен мантелноклетъчен лимфом (вж. точки 4.4 и 5.1).

Фоликуларен лимфом
Леналидомид Зентива в комбинация с ритуксимаб (анти-CD20 антитяло) е показан за лечение на възрастни пациенти с лекуван преди това фоликуларен лимфом (степен 1 – 3а).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Леналидомид Зентива трябва да се наблюдава от лекар с опит в прилагането на противоракови терапии.

За всички показания, описани по-долу:
- Дозата се променя въз основа на клиничните и лабораторните резултати (вж. точка 4.4).
- Препоръчва се адаптиране на дозата по време на лечението и при възобновяване на лечението, за да се контролира степен 3 или 4 тромбоцитопения, неутропения или друга токсичност степен 3 или 4, за която се смята, че е свързана с леналидомид.
- В случай на неутропения трябва да се обмисли прилагането на растежни фактори в лечението на пациента.
- Ако са изминали по-малко от 12 часа след пропусната доза, пациентът може да приеме дозата. Ако са изминали повече от 12 часа след пропусната доза в обичайния час, пациентът не трябва да приема дозата, а да приеме следващата доза в обичайния час на следващия ден.

Дозировка
Новодиагностициран мултиплен миелом (НДММ)

Леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия на заболяването при пациенти, които не са подходящи за трансплантация
Лечение с леналидомид не трябва да се започва, ако абсолютният брой на неутрофилите (АБН) е < 1,0 x 10^9/L и/или броят тромбоцити е < 50 x 10^9/L.

Препоръчителна доза

Препоръчителната начална доза леналидомид е 25 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящите се 28-дневни цикли.
Препоръчителната доза дексаметазон е 40 mg перорално веднъж дневно на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-и ден от повтарящите се 28-дневни цикли. Пациентите могат да продължат терапията с леналидомид и дексаметазон до прогресия на заболяването или непоносимост.

Стъпки за редуциране на дозата

	Леналидомид[a]	Дексаметазон[a]
Начална доза	25 mg	40 mg
Дозово ниво -1	20 mg	20 mg
Дозово ниво -2	15 mg	12 mg
Дозово ниво -3	10 mg	8 mg
Дозово ниво -4	5 mg	4 mg
Дозово ниво -5	2,5 mg[b]	Не е приложимо

[a]Редуцирането на дозата и на двата продукта може да се управлява независимо.
[b]Леналидомид Зентива 2,5 mg не е наличен. Моля използвайте други налични на пазара лекарствени продукти, съдържащи 2,5 mg леналидомид.

Тромбоцитопения

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до < 25 x 10^9/L Обратно покачване до ≥ 50 x 10^9/L	Спрете приложението на леналидомид за останалата част от цикъла[a]. Понижете с едно дозово ниво, когато продължавате приложението в следващия цикъл

[a] Ако ограничаващата дозата токсичност (ОДТ) възникне на > ден 15 от даден цикъл, приложението на леналидомид ще бъде прекъснато най-малко през останалата част от текущия 28-дневен цикъл.

Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Първи спад до < 0,5 x 10^9/L Обратно покачване до ≥ 1 x 10^9/L, когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/L, когато се наблюдават зависещи от дозата хематологични токсичности, различни от неутропения	Възстановете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под 0,5 x 10^9/L Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/L	Прекъснете лечението с леналидомид Възстановете лечението с леналидомид на once daily.

[a] По решение на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

При хематологична токсичност дозата леналидомид може да се въведе повторно на следващото по-високо дозово ниво (до началната доза) при подобряване на функцията на костния мозък (без хематологична токсичност за най-малко 2 последователни цикъла: АБН ≥1,5 x 10^9/L с брой на тромбоцитите ≥100 x 10^9/L в началото на нов цикъл).

<u>Леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, последван от леналидомид и дексаметазон до прогресия на заболяването при пациенти, които са неподходящи за трансплантация</u>

Начално лечение: Леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

Леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон не трябва да се започва, ако АБН е < 1,0 x 10^9/ l и/или броят на тромбоцитите е < 50 x 10^9/l.

Препоръчителната начална доза е леналидомид 25 mg перорално веднъж дневно в дни 1-14 от всеки 21-дневен цикъл в комбинация с бортезомиб и дексаметазон. Бортезомиб трябва да

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

се прилага чрез подкожна инжекция (1,3 mg/m^2 телесна повърхност) два пъти седмично в дните 1, 4, 8 и 11 от всеки 21-дневен цикъл. За допълнителна информация относно дозата, схемата и корекциите на дозата на лекарствените продукти, прилагани с леналидомид, вижте точка 5.1 и съответната Кратка характеристика на продукта.

Препоръчват се до осем 21-дневни лечебни цикъла (24 седмици на начално лечение).

Продължаващо лечение: Леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия
Продължете леналидомид 25 mg перорално веднъж дневно в дните 1-ви до 21-ви от повтарящи се 28-дневни цикли в комбинация с дексаметазон. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Стъпки за редуциране на дозата

	Леналидомид[a]
Начална доза	25 mg
Дозово ниво -1	20 mg
Дозово ниво -2	15 mg
Дозово ниво -3	10 mg
Дозово ниво -4	5 mg
Дозово ниво -5	2,5 mg[b]

[a] Редуцирането на дозата за всички продукти може да става поотделно

[b]Леналидомид Зентива 2,5 mg не е наличен. Моля използвайте други налични на пазара лекарствени продукти, съдържащи 2,5 mg леналидомид.

Тромбоцитопения

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спадове до < 30 x 10^9/ l Обратни покачвания до ≥ 50 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всяко следващо спадане под 30 x 10^9/ l Обратни покачвания до ≥ 50 x 10^9/ l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете приема на леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутопения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Първи спадове до < 0,5 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥ 1 x 10^9/l, когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете приема на леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато са наблюдавани зависими от дозата хематологични токсични ефекти, различни от неутропения	Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под < 0,5 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете приема на леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

[a] По решение на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

<u>Леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон, последвани от поддържаща терапия с леналидомид, при пациенти, които не са подходящи за трансплантация</u>

Лечение с леналидомид не трябва да се започва, ако АБН е < 1,5 x 10^9/l и/или броят тромбоцити е < 75 x 10^9/l.

Препоръчителна доза

Препоръчителната начална доза е леналидомид 10 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящите се 28-дневни цикли за максимум 9 цикъла, мелфалан 0,18 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящите се 28-дневни цикли, преднизон 2 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящите се 28-дневни цикли. Пациентите, които завършат 9 цикъла или които не са в състояние да завършат комбинираната терапия поради непоносимост, са лекувани с монотерапия с леналидомид както следва: 10 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящите се 28-дневни цикли до прогресия на заболяването.

Стъпки за редуциране на дозата

	Леналидомид	Мелфалан	Преднизон
Начална доза	10 mg[a]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Дозово ниво -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Дозово ниво -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Дозово ниво -3	2,5 mg[b]	Не е приложимо	0,25 mg/kg

[a] Ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

[b]Леналидомид Зентива 2,5 mg не е наличен. Моля използвайте други налични на пазара лекарствени продукти, съдържащи 2,5 mg леналидомид.

Тромбоцитопения

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Първи спадове до < 25 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥ 25 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид и мелфалан на дозово ниво -1
За всеки следващ спад под 30 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥30 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2 или -3) веднъж дневно.

Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Първи спадове до <0,5 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато се наблюдават зависещи от дозата хематологични токсичности, различни от неутропения	Възстановете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под 0,5 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид. Възстановете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво, веднъж дневно.

[a] По решение на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцитколониостимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Поддържаща терапия с леналидомид при пациенти, които са били подложени на автоложна трансплантация на стволови клетки (АТСК)

Поддържащата терапия с леналидомид трябва да започне след адекватно хематологично възстановяване след АТСК при пациенти без данни за прогресия. Леналидомид не трябва да се започва, ако АБН е < 1,0 x 10^9/l и/или броят на тромбоцитите е < 75 x 10^9/l.

Препоръчителна доза

Препоръчителната начална доза е леналидомид 10 mg перорално веднъж дневно без прекъсване (в дните от 1-ви до 28-ми на повтарящи се 28-дневни цикли), прилаган до прогресия на заболяването или поява на непоносимост. След 3 цикъла поддържащо лечение с леналидомид дозата може да се увеличи до 15 mg перорално веднъж дневно, ако се понася.

Стъпки за редуциране на дозата

	Начална доза (10 mg)	Ако дозата е повишена (15 mg) [a]
Дозово ниво -1	5 mg	10 mg
Дозово ниво -2	5 mg (дни 1-21 на всеки 28 дни)	5 mg
Дозово ниво -3	Неприложимо	5 mg (дни 1-21 на всеки 28 дни)
	Да не се дава доза под 5 mg (дни 1-21 на всеки 28 дни)	

[a]След 3 цикъла поддържащо лечение с леналидомид, дозата може да се увеличи до 15 mg перорално веднъж дневно, ако се понася.

Тромбоцитопения

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спадове до < 30 x 10^9/ l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратни покачвания до ≥ 30 x 10^9/ l	Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всяко следващо спадане под 30 x 10^9/ l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратни покачвания до ≥ 30 x 10^9/ l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Спадоове до < 0,5 x 10^9/ l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/ l	Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всяко следващо спадане под < 0,5 x 10^9/ l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/ l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

[a] По решение на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцитколониостимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

Мултиплен миелом с поне една предхождаща терапия

Лечение с леналидомид не трябва да се започва, ако АБН < 1,0 x 10^9/l и/или броят тромбоцити 75 x 10^9/l или, в зависимост от инфилтрация на костния мозък от плазмени клетки, бр тромбоцити < 30 x 10^9/l.

Препоръчителна доза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Препоръчителната начална доза леналидомид е 25 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящите се 28-дневни цикли. Препоръчителната доза дексаметазон е 40 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 4-ти, 9-ти до 12-ти и 17-ти до 20-ти ден от всеки 28-дневен цикъл за първите 4 цикъла на терапията и след това 40 mg веднъж дневно на 1-ви до 4-ти ден на всеки 28 дни.
Предписващите лекари трябва внимателно да преценят коя доза дексаметазон да използват, като вземат предвид състоянието и болестния статус на пациента.

Стъпки за редуциране на дозата

Начална доза	25 mg
Дозово ниво -1	15 mg
Дозово ниво -2	10 mg
Дозово ниво -3	5 mg

Тромбоцитопения

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Първи спадове до < 30 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥ 30 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на дозово ниво -1
За всеки следващ спад под 30 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥30 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2 или -3) веднъж дневно. Да не се дозира под 5 mg веднъж дневно.

Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Първи спадове до < 0,5 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато се наблюдават зависещи от дозата хематологични токсичности, различни от неутропения	Възстановете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под 0,5 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1, -2 или -3) веднъж дневно. Да не се дозира под 5 mg веднъж дневно.

[a] По решение на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете гранулоцитколониостимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

Миелодиспластични синдроми (МДС)
Лечението с леналидомид не трябва да започва, ако АБН е < 0,5 x 10^9/l и/или броят тромбоцити е < 25 x 10^9/l.

Препоръчителна доза
Препоръчителната начална доза леналидомид е 10 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящи се 28-дневни цикли.

Стъпки за редуциране на дозата

Начална доза	10 mg веднъж дневно в дни 1 до 21 на всеки 28 дни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Дозово ниво -1	5 mg веднъж дневно в дни 1 до 28 на всеки 28 дни
Дозово ниво -2	2,5 mg веднъж дневно в дни 1 до 28 на всеки 28 дни
Дозово ниво -3	2,5 mg през ден 1 до 28 на всеки 28 дни

Тромбоцитопения

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спадове до <25 x 10^9/l Обратни покачвания до ≥ 25 x 10^9/l - <50 x 10^9/l on в поне 2 случая за ≥7 дни когато броят тробмоцити се възстанови на ≥50 x 10^9/l по всяко време	Преукъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1, -2 или -3)

Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение
Спадове до < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид.
Обратни покачвания до ≥ 0,5 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1, -2 или -3)

Спиране на леналидомид

Лечението с леналидомид трябва да се спре при пациенти без поне слаб еритроиден отговор в рамките на 4 месеца от началото на терапията, проявен чрез поне 50 % намаление на необходимостта от трансфузия или, ако не са трансфузирани, 1 g/dl повишение на хемоглобина.

Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ)

Препоръчителна доза

Препоръчителната начална доза леналидомид е 25 mg перорално веднъж дневно в дните 1-ви до 21-ви от повтарящи се 28-дневни цикли.

Стъпки за редуциране на дозата	*Леналидомид*
Начална доза	25 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -1	20 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -2	15 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -3	10 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -4	5 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -5	2,5 mg веднъж дневно в дни 1 до 21, на всеки 28 дни[1] 5 mg през ден в дни 1 до 21, на всеки 28 дни

[1] В страни, където се предлага капсулата от 2,5 mg.

Тромбоцитопения

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до < 50 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете пълна кръвна картина (ПКК) най-малко на всеки 7 дни
Обратно покачване до ≥ 60 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

За всеки следващ спад под 50 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратно покачване до ≥ 60 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3, -4 или -5). Не прилагайте доза под дозово ниво -5

Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение
Спад до < 1 x 10^9/l за най-малко 7 дни или Спад до < 1 x 10^9/l с асоциирана висока температура (телесна температура ≥ 38,5 °C) или спад до < 0,5 x 10^9/l Обратно покачване до ≥ 1 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1).
За всеки следващ спад под 1 x 10^9/l за най-малко 7 дни или спад до < 1 x 10^9/l с асоциирана висока температура (телесна температура ≥ 38,5 °C) или спад до < 0,5 x 10^9/l Обратно покачване до ≥1 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3, -4, -5). Не прилагайте доза под дозово ниво -5

Фоликуларен лимфом (ФЛ)

Лечение с леналидомид не трябва да се започва, ако АБН е < 1 x 10^9/l и/или броят тромбоцити е < 50 x 10^9/l , освен ако не е вследствие на инфилтриране на костния мозък от лимфома.

Препоръчителна доза

Препоръчителната начална доза леналидомид е 20 mg перорално веднъж дневно в дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли за максимум 12 лечебни цикъла. Препоръчителната начална доза ритуксимаб е 375 mg/m^2 интравенозно (i.v.) всяка седмица в цикъл 1 (дни 1, 8, 15 и 22) и ден 1 от всеки 28-дневен цикъл за цикли 2 до 5.

Стъпки за намаляване на дозата

Начална доза	20 mg веднъж дневно в дни 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -1	15 mg веднъж дневно в дни 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -2	10 mg веднъж дневно в дни 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -3	5 mg веднъж дневно в дни 1-21, на всеки 28 дни

За корекции на дозата поради токсичност на ритуксимаб вижте съответната Кратка характеристика на продукта.

Тромбоцитопения

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спадове до < 50 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратни покачвания до ≥ 50 x 10^9/l	Продължете лечението на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

За всеки следващ спад под 50 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратни покачвания до ≥ 50 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3). Не прилагайте доза под дозово ниво -3.

Абсолютен брой неутрофили (АБН) - неутропения

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Спадове < 1,0 x 10^9/ l l за най-малко 7 дни или Спадове до < 1,0 x 10^9/l с асоциирана висока температура (телесна температура ≥ 38,5°C) или спадове до < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратни покачвания до ≥ 1,0 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)

[a] По преценка на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност на което и да е дозово ниво, добавете G-CSF

Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ или фоликуларен лимфом (ФЛ)

Тумор-лизис синдром (TLS)
Всички пациенти трябва да получат профилактика за TLS (алопуринол, разбуриказа или еквивалент според официалните насоки) и да бъдат добре хидратирани (перорално) през първата седмица от първия цикъл или за по-продължителен период, ако е клинично показано. За да се следи за TLS, трябва да се провежда набор от биохимични изследвания ежеседмично през първия цикъл и както е клинично показано.

Леналидомид може да бъде продължен (като се запази дозата) при пациенти с лабораторен TLS или степен 1 клиничен TLS, или по преценка на лекаря да се намали дозата с едно ниво и да се продължи леналидомид. Трябва да се осигури активна интравенозна хидратация и подходящо медицинско лечение според местния стандарт за полагане на грижи до коригиране на електролитните аномалии. Може да е необходима терапия с разбуриказа, за да се намали хиперурикемията. Хоспитализацията на пациента е по преценка на лекаря.

При пациенти с клиничен TLS степен 2 до 4 прекъснете леналидомид и провеждайте набор от биохимични изследвания ежеседмично или както е клинично показано. Трябва да се осигури активна интравенозна хидратация и подходящо медицинско лечение според местния стандарт за полагане на грижи до коригиране на електролитните аномалии.
Терапията с разбуриказа и хоспитализацията са по преценка на лекаря. Когато TLS отшуми до степен 0, подновете леналидомид на следващото по-ниско ниво по преценка на лекаря (вж. точка 4.4).

Реакция на активиране на тумора
По преценка на лекаря леналидомид може да бъде продължен при пациенти със степен 1 или 2 реакция на активиране на тумора (Tumor flare reaction, TFR) без прекъсване или изменение. По преценка на лекаря може да се приложи терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), кортикостероиди с ограничена продължителност и/или наркотични аналгетици. При пациенти със степен 3 или 4 TFR спрете лечението с леналидомид и започнете терапия с НСПВС, кортикостероиди и/или наркотични аналгетици. Когато TFR

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

отшуми до ≤ степен 1, подновете лечението с леналидомид на същото дозово ниво за останалата част от цикъла. Пациентите могат да бъдат лекувани за преодоляване на симптомите според насоките за лечението на степен 1 и 2 TFR (вж. точка 4.4).

Всички показания
При други прояви на токсичност от степен 3 или 4, за които е преценено, че са свързани с леналидомид, лечението трябва да се спре и да се възобнови на следващото по-ниско дозово ниво, когато токсичността достигне степен ≤ 2 по преценка на лекаря.

При кожен обрив от степен 2 или 3 трябва да се обмисли прекъсване или спиране на леналидомид. Леналидомид трябва да се спре при ангиоедем, анафилактична реакция, обрив от степен 4, ексфолиативен или булозен обрив или ако се подозира синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN) или лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и не трябва да се започва отново след спиране поради горните реакции.

Специални популации
Педиатрична популация
Леналидомид Зентива не трябва да се прилага при деца и юноши от раждането до под 18 години поради съображения за безопасност (вж. точка 5.1).

Старческа възраст
Наличните понастоящем фармакокинетични данни са описани в точка 5.2. В клинични проучвания леналидомид е бил прилаган на пациенти с мултиплен миелом на възраст до 91 години при пациенти с миелодиспластичен синдром на възраст до 95 години години и на пациенти с мантелноклетъчен лимфом на възраст до 88 години (вж. точка 5.1).

Тъй като е по-вероятно пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, трябва внимателно да се подбира дозата и би било разумно да се следи бъбречната функция.

Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация
Пациентите с новодиагностициран мултиплен миелом на възраст 75 и повече години трябва внимателно да се оценяват, преди да се обмисля лечение (вж. точка 4.4).

При пациенти над 75-годишна възраст, лекувани с леналидомид в комбинация с дексаметазон, началната доза дексаметазон е 20 mg веднъж дневно на дни 1, 8, 15 и 22 от всеки 28-дневен лечебен цикъл.

Не се предлага адаптиране на дозата при пациенти над 75 години, които са лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон.

При пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом на възраст 75 и повече години, които получават леналидомид, има по-висока честота на сериозни нежелани реакции и нежелани реакции, които водят до спиране на лечението.

Комбинираната терапия с леналидомид се понася по-зле при пациентите с новодиагностициран мултиплен миелом над 75-годишна възраст в сравнение с по-младата популация. Тези пациенти прекратяват лечението по-често поради непоносимост (нежелани събития степен 3 или 4 и сериозни нежелани събития), в сравнение с пациентите < 75 години.

Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия
Процентът на пациентите с мултиплен миелом на 65 годишна възраст или повече не се различавал значително между групите, лекувани с леналидомид/дексаметазон и плацебо/дексаметазон. При тези пациенти не е наблюдавано общо различие в безопасността и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ефикасността в сравнение с по-млади, но не може да бъде изключена по-изразена предразположеност при по-възрастни индивиди.

Миелодиспластични синдроми
При пациенти с миелодиспластични синдроми, лекувани с леналидомид, не се наблюдава като цяло разлика по отношение на безопасността и ефикасността между пациенти над 65-годишна възраст и по-млади пациенти.

Мантелноклетъчен лимфом
За пациенти с мантелноклетъчен лимфом, лекувани с леналидомид, не се наблюдава обща разлика в безопасността и ефикасността между пациенти на възраст 65 или повече години в сравнение с пациенти на възраст под 65 години.

Фоликуларен лимфом
За пациентите с фоликуларен лимфом, лекувани с леналидомид в комбинация с ритуксимаб, общата честота на нежеланите събития е подобна при пациентите на възраст 65 или повече години в сравнение с пациентите под 65 години. Не е наблюдавана като цяло разлика в ефикасността между двете възрастови групи.

Бъбречно увреждане
Леналидомид се отделя предимно от бъбреците; пациентите с по-голяма степен на бъбречно увреждане могат да имат нарушена поносимост към лечението (вж. точка 4.4). Трябва внимателно подбиране на дозата и се препоръчва следене на бъбречната функция.

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане и мултиплен миелом, миелодиспластични синдроми, мантелноклетъчен лимфом или фоликуларен лимфом. Препоръчва се следното адаптиране на дозата в началото на терапията и през цялото времетраене на лечението при пациенти с умерено или тежко увредена бъбречна функция или при терминална бъбречна недостатъчност.

Няма опит от изпитвания фаза III при терминална бъбречна недостатъчност (End Stage Renal Disease, ESRD) (CLcr < 30 ml/min, налагаща диализа).

Мултиплен миелом

Бъбречна функция (CLcr)	**Адаптиране на дозата**
Умерено бъбречно увреждане (30 ≤ CLcr < 50 mL/min)	10 mg веднъж дневно[1]
Тежко бъбречно увреждане (CLcr < 30 mL/min, без нужда от диализа)	7,5 mg веднъж дневно[2] 15 mg през ден
Терминална бъбречна недостатъчност (КСБН) (CLcr < 30 mL/min, с нужда от диализа)	5 mg веднъж дневно. В дните на диализа дозата трябва да се прилага след диализата.

[1] Дозата може да се повиши до 15 mg веднъж дневно след 2 цикъла, ако няма отговор на лечението и пациентът има добра поносимост към него.
[2] В страните, където се предлага капсулата от 7,5 mg.

Миелодиспластични синдроми

Бъбречна функция (CLcr)	**Адаптиране на дозата**	
Умерено бъбречно увреждане (30≤ CLcr <50 mL/min)	Начална доза	5 mg веднъж дневно (в дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво-1*	2,5 mg веднъж дневно (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Дозово ниво -2*	2,5 mg през ден (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
Тежко бъбречно увреждане (CLcr < 30 ml/min, без нужда от диализа)	Начална доза	2,5 mg веднъж дневно (в дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво -1*	2,5 mg през ден (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво -2*	2,5 mg два пъти седмично (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
Терминална бъбречна недостатъчност (КСБН) (CLcr < 30 ml/min, с нужда от диализа) В дните на диализа дозата трябва да се прилага след диализата.	Начална доза	2,5 mg веднъж дневно (в дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво -1*	2,5 mg през ден (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво -2*	2,5 mg два пъти седмично (в дни 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)

* Препоръчителни стъпки за намаляване на дозата по време на лечението и при възобновяване на лечението при лечение на неутропения или тромбоцитопения степен 3 или 4, или друга токсичност степен 3 или 4, за които е преценено, че са свързани с леналидомид, както е описано по-горе.

Мантелноклетъчен лимфом

Бъбречна функция (CLcr)	**Адаптиране на дозата** (дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
Умерено бъбречно увреждане (30 ≤ CLcr ≤ 50 ml/min)	10 mg веднъж дневно[1]
Тежко бъбречно увреждане (CLcr < 30 ml/min, без нужда от диализа)	7,5 mg веднъж дневно[2] 15 mg през ден
Терминална бъбречна недостатъчност (КСБН) (CLcr < 30 ml/min, с нужда от диализа)	5 mg веднъж дневно. В дните на диализа дозата трябва да се прилага след диализата.

[1] Дозата може да бъде повишена до 15 mg веднъж дневно след 2 цикъла, ако пациентът не реагира на лечението и понася лечението.

[2] В страни, където се предлага капсулата от 7,5 mg.

Фоликуларен лимфом

Бъбречна функция (CLcr)	**Адаптиране на дозата** (дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
Умерено бъбречно увреждане (30 < CLcr < 60 ml/min)	10 mg веднъж дневно[1, 2]
Тежко бъбречно увреждане (CLcr < 30 ml/min, без нужда от диализа)	5 mg веднъж дневно[1]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Терминална бъбречна недостатъчност (ТБН) (CLcr < 30 ml/min, с нужда от диализа)	5 mg веднъж дневно. В дните на диализа дозата трябва да се прилага след диализата.

[1] Дозата може да се повиши до 15 mg веднъж дневно след 2 цикъла, ако пациентът има добра поносимост към терапията.
[2] За пациенти на начална доза 10 mg при намаляване на дозата за лечение на неутропения или тромбоцитопения степен 3 или 4 или друга токсичност степен 3 или 4, за която е преценено, че е свързана с леналидомид, не прилагайте доза под 5 mg през ден или 2,5 mg веднъж дневно.

След започване на терапия с леналидомид, всяка последваща промяна на дозата при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се базира на индивидуалната поносимост на пациента към лечението, както е описано по-горе.

Чернодробно увреждане
Леналидомид не е официално проучван при пациенти с увредена чернодробна функция и няма конкретни препоръки за дозата.

Начин на приложение
Перорална употреба.
Трябва да приемате Леналидомид Зентива капсули перорално по приблизително едно и също време в определените дни. Капсулите не трябва да бъдат отваряни, да се дъвчат или чупят. Капсулите трябва да бъдат поглъщани цели, по възможност с вода, със или без храна.

Препоръчително е да натиснете само от единия край на капсулата, за да я извадите от блистера, тъй като така намалявате риска от деформация или счупване на капсулата.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Бременни жени.
- Жени с детероден потенциал, освен ако не са спазени всички условия на Програмата за превенция на бременността (вижте точка 4.4 и 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато леналидомид се прилага в комбинация с други лекарствени продукти, трябва да се прочете съответната Кратка характеристика на продукта преди започване на лечението.

Предупреждения при бременност
Леналидомид е структурно сходен на талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хората, което причинява тежки животозастрашаващи вродени малформации. При маймуни леналидомид причинява малформации, подобни на тези, описани за талидомид (вж.точка 4.6 и точка 5.3). Ако леналидомид се приема по време на бременност, при хората се очаква тератогенен ефект.

Условията на Програмата за превенция на бременността трябва да се спазват от всички пациенти, освен ако няма стабилни доказателства, че пациентът няма детероден потенциал.

Критерии за жени без детероден потенциал
Счита се, че жена пациент или жена партньор на мъж пациент е с детероден потенциал, освен ако не отговаря на поне един от следните критерии:
- Възраст ≥ 50 години и с естествена аменорея за ≥1 година (аменорея следракова терапия или по време на кърмене не изключва детероден потенциал).
- Първична недостатъчност на яйчниците, потвърдена от специалист гинеколог.
- Предхождаща билатерална салпинго-оофоректомия или хистеректомия.
- XY генотип, синдром на Turner, агенезия на матката.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Съвети

Леналидомид е противопоказан за жени с детероден потенциал, освен ако не важи някое от следните:

- Тя разбира очаквания тератогенен риск за неродения плод
- Тя разбира нуждата от ефективна непрекъсната контрацепция поне 4 седмици преди началото на лечението, по време на цялото лечение и поне 4 седмици след края на лечението
- Дори и жената с детероден потенциал да е с аменорея, пак трябва да следва всички съвети за ефективна контрацепция
- Трябва да бъде способна да спазва ефективните контрацептивни мерки
- Информирана е и разбира потенциалните последици от бременност и нуждата от бърза консултация при риск от бременност
- Разбира нуждата от започване на лечението веднага щом бъде предписан леналидомид след отрицателен тест за бременност
- Разбира нуждата и приема да си прави тест за бременност поне на всеки 4 седмици, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация
- Потвърждава, че разбира опасностите и необходимите предпазни мерки, свързани с употребата на леналидомид.

За мъжете пациенти, приемащи леналидомид, фармакокинетичните данни посочват, че леналидомид присъства в човешката сперма в изключително малко количество по време на лечението и не се засича в човешката сперма 3 дни след спиране на веществото при здравия пациент (вижте точка 5.2). Като предпазна мярка и като се вземат предвид специалните популации с продължително време на елиминиране, като например бъбречно увреждане, всички мъже пациенти, приемащи леналидомид, трябва да отговарят на следните условия:

- Да разбират очаквания тератогенен риск при сексуален контакт с бременна жена или с жена с детероден потенциал
- Да разбират нуждата от използване на презервативи при сексуален контакт с бременна жена или с жена с детероден потенциал, която не използва ефективна контрацепция (дори и мъжът да си е правил вазектомия), по време на лечението и в продължение на поне 7 дни след прекъсване и/или прекратяване на лечението.
- Да разбира, че ако партньорката му забременее, докато той приема Леналидомид Зентива или малко след като е спрял да приема Леналидомид Зентива, той трябва незабавно да уведоми своя лекуващ лекар и че е препоръчително да насочи партньорката си към лекар, специализиращ или с опит в тератологията, за оценка и съвет.

Предписващият лекар трябва да гарантира следното за жените с детероден потенциал:

- Пациентът спазва условията на Програмата за превенция на бременността, включително и потвърждение, че разбира адекватно
- Пациентът потвърждава условията, упоменати по-горе.

Контрацепция

Жените с детероден потенциал трябва да използват поне един ефективен контрацептивен метод поне 4 седмици преди терапията, по време на терапията и до поне 4 седмици след терапията с леналидомид и дори и в случай на прекъсване на дозата, освен ако пациентът не се подложи на абсолютно и непрекъснато въздържание, потвърждавано всеки месец. Ако пациентът няма установен ефективен метод на контрацепция, той трябва да се обърне към подходящо обучен медицински специалист за съвет относно контрацепцията, за да може използването й да започне.

Следните могат да бъдат считани за примери за подходящи методи за контрацепция:

- Имплант
- Вътрематочна система, доставяща левоноргестрел (IUS)
- Медроксипрогестеронов ацетат депо
- Тубарна стерилизация

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪ

- Сексуален контакт единствено с мъж партньор с вазектомия; вазектомията трябва да е потвърдена от два отрицателни анализа на спермата
- Хапчета, съдържащи единствено прогестерон, които инхибират овулацията (т.е. дезогестрел)

Поради повишен риск от венозна тромбоемболия при пациенти с мултиплен миелом, приемащи леналидомид при комбинирана терапия, и в по-малка степен при пациенти с мултиплен миелом, миелодиспластични синдромии мантелноклетъчен лимфом, подложени на монотерапия с леналидомид, не се препоръчват комбинирани перорални противозачатъчни (вижте също точка 4.5). Ако пациентът към момента използва комбинирана перорална контрацепция, трябва да премине към един от ефективните методи, описани по-горе. Рискът от венозна тромбоемболия продължава между 4 и 6 седмици след прекратяване на използването на комбинирани перорални контрацептиви. Ефективността на контрацептивните стероиди може да намалее по време на съвместно лечение с дексаметазон (вж. точка 4.5).

Имплантите и вътрематочните системи, доставящи левоноргестрел се асоциират с повишен риск от инфекция по време на поставянето и с нередовно вагинално кървене. Трябва да се обмислят профилактични антибиотици, най-вече при пациенти с неутропения.

Отделящите мед вътрематочни изделия по принцип не се препоръчват поради потенциални рискове от инфекция по време на поставянето и загуба на менструална кръв, което може да компрометира пациентите с неутропения или тромбоцитопения.

Тестове за бременност

Съгласно местните практики трябва да се провеждат тестове за бременност под лекарско наблюдение в рамките на минимална чувствителност от 25 mIU/mL за жени с детероден потенциал, както е описано по-долу. В това число влизат и жените с детероден потенциал, които практикуват абсолютно и непрекъснато въздържание. В най-добрия случай тестът за бременност, издаването на рецепта и предоставянето на лекарството трябва да се извършват в същия ден. Предоставянето на леналидомид на жени с детероден потенциал трябва да се осъществи в рамките на 7 дни след предписването му.

Преди започване на лечението

Трябва да се извърши тест за бременност под медицинско наблюдение по време на консултацията, когато се предписва леналидомид или в рамките на 3 дни преди посещението на предписващия лекар, след като пациентът е използвал ефективна контрацепция в продължение на поне 4 седмици. Тестът трябва да потвърди, че пациентката не е бременна при започването на лечението с леналидомид.

Проследяване и край на лечението

Тестът за бременност под медицинско наблюдение трябва да се прави поне на всеки 4 седмици, включително и поне 4 седмици след края на лечението, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация. Тези тестове за бременност трябва да се извършват в деня на посещението за предписване на лекарството или в рамките на 3 дни преди посещението на предписващия лекар.

Допълнителни предпазни мерки

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не дават този лекарствен продукт на друго лице и да върнат всички неизползвани капсули на своя фармацевт в края на лечението за безопасно изхвърляне.

Пациентите не трябва да даряват кръв или сперма по време на лечението (включително и по прекъсване на приложението) и и най-малко 7 дни след прекратяване на леналидомид.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулата. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да работят с блистера или капсулата (вж. точка 6.6).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Обучителни материали, ограничения за предписване и отпускане на лекарството

С цел да се помогне на пациентите да избегнат експозиция на фетуса на леналидомид, притежателят на разрешението за употреба ще подсигури медицинските специалисти с обучителни материали, подсилващи предупрежденията за очаквания тератогенен ефект на леналидомид, даващи съвет за прилагане на контрацепция преди началото на терапията и насоки за необходимостта от провеждане на тестове за бременност. Предписващият лекар трябва да уведоми пациента за очаквания риск от тератогенни ефекти и за строгите предпазни мерки срещу забременяване, както са определени в Програмата за превенция на бременността, и да даде на пациентите съответната обучителна брошура за пациента, карта на пациента и/или еквивалентно средство, съгласувани с националния компетентен орган. В сътрудничество с всеки национален компетентен орган е въведена национална система за контролирано разпространение, която включва използването на карта на пациента и/или еквивалентен способ за контрол на предписването и/или отпускането и събирането на подробни данни, свързани с показанието, за да се следи внимателно употребата извън одобреното показание на територията на страната. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на лекарството трябва да стават в един и същ ден. Отпускането на леналидомид на жени с детероден потенциал трябва да става в рамките на 7 дни след предписването и след отрицателен резултат на тест за бременност под медицинско наблюдение. Рецептите за жени с детероден потенциал могат да бъдат за максимална продължителност на лечението от 4 седмици, а рецептите за всички други пациенти могат да бъдат за максимална продължителност на лечението от 12 седмици.

Други специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфаркт на миокарда

Инфаркт на миокарда е съобщен при пациенти, получаващи леналидомид, най-вече при тези с известни рискови фактори и в рамките на първите 12 месеца при използването му в комбинация с дексаметазон. Пациентите с известни рискови фактори – включително предхождаща тромбоза – трябва да бъдат наблюдавани внимателно и да се предприемат действия за намаляване на всички рискови фактори, които могат да бъдат променени (например пушене, хипертония и хиперлипидемия).

Венозни и артериални тромбоемболични събития

При пациенти с мултиплен миелом комбинацията на леналидомид с дексаметазон се свързва с повишен риск от венозна тромбоемболия (предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия). Рискът от венозна тромбоемболия е бил наблюдаван в по-малка степен при леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон.

При пациенти с мултиплен миелом, миелодиспластични синдроми и мантелноклетъчен лимфом лечението с монотерапия с леналидомид се асоциира с по-нисък риск от венозен тромбоемболизъм (предимно дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм), отколкото при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид в комбинирана терапия (вж. точка 4.5 и точка 4.8).

При пациенти с мултиплен миелом комбинацията от леналидомид с дексаметазон се асоциира с повишен риск от артериален тромбоемболизъм (предимно инфаркт на миокарда и мозъчно-съдово събитие) и е наблюдавана в по-малка степен при леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон. Рискът от артериален тромбоемболизъм е по-нисък при пациентите с мултиплен миелом, лекувани с монотерапия с леналидомид, отколкото при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с комбинирана терапия с леналидомид.

Следователно пациентите с известни рискови фактори за тромбоемболизъм – включително предхождаща тромбоза – трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Трябва да се предприемат действия за намаляване на всички рискови фактори, които могат да бъдат променени (например пушене, хипертония и хиперлипидемия). Едновременното приемане на еритропоетинни агенти или предхождаща анамнеза от тромбоемболични събития може също да увеличи тромботичния

риск при тези пациенти. Поради това еритропоетичните агенти или други агенти, които могат да увеличат риска от тромбоза, като например хормонално-заместителна терапия, трябва да се използват много внимателно при пациенти с мултиплен миелом, получаващи леналидомид с дексаметазон. Концентрация на хемоглобин над 12 g/dl трябва да доведе до прекратяване на еритропоетичните агенти.

Препоръчва се пациентите и лекарите да внимават за признаци и симптоми на тромбоемболизъм.
Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако развият симптоми като задух, болки в гърдите, подуване на краката или ръцете. Трябва да бъдат препоръчани профилактични антитромботични лекарства, особено при пациенти с допълнителни тромботични рискови фактори. Решението за предприемане на антитромботични профилактични мерки трябва да се вземе след внимателна оценка на основните рискови фактори на отделния пациент.

Ако пациентът получава тромбоемболични събития, лечението трябва да бъде прекратено и да се започне стандартна антикоагулационна терапия. Щом пациентът бъде стабилизиран на антикоагулационното лечение и бъдат овладени усложнения от тромбоемболичното събитие, лечението с леналидомид може да бъде възобновено на първоначалната доза, в зависимост от оценката на отношението полза/риск. Пациентът трябва да продължи антикоагулационната терапия по време на лечението с леналидомид.

Белодробна хипертония
При пациенти, лекувани с леналидомид, се съобщавани случаи на белодробна хипертония, някои от тях с фатален изход. Преди започване и по време на терапията с леналидомид, пациентите
трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми на подлежащо сърдечно-белодробно заболяване.

Неутропения и тромбоцитопения
Основната ограничаваща дозата токсичност на леналидомид включва неутропения и тромбоцитопения. Пълно преброяване на кръвните клетки, включително на белите кръвни клетки с диференциално броене, брой на тромбоцитите, хемоглобина и хематокрита трябва да се извършва на изходно ниво всяка седмица за първите 8 седмици от лечението с леналидомид и след това всеки месец, за да се следи за цитопения. При пациенти с мантелноклетъчен лимфом схемата за наблюдаване трябва да бъде на всеки 2 седмици, в цикли 3 и 4 и след това в началото на всеки цикъл. При пациенти с фоликуларен лимфом схемата на проследяване трябва да бъде ежеседмично за първите 3 седмици от цикъл 1 (28 дни), на всеки 2 седмици при цикли 2 до 4, а след това в началото на всеки цикъл. Възможно е да се наложи прекъсване на приложението и/или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).
В случай на неутропения лекарят трябва да обмисли прилагането на растежни фактори при лечението на пациента.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават незабавно за фебрилни състояния.

Препоръчва се пациентите и лекарите да внимават за признаци и симптоми на кръвотечение, включително петехия и епистаксис, най-вече при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които могат да причинят кръвотечение (вж. точка 4.8, „Хеморагични нарушения“).

Едновременното прилагане на леналидомид с други миелосупресивни агенти трябва да се извършва внимателно.

Пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които са били подложени на автологична трансплантация на стволови клетки (АТСК), лекувани с поддържаща терапия с леналидомид
Нежеланите реакции от CALGB 100104 включват събития, съобщени след прилагане на висока доза мелфалан и АТСК (HDM/ASCT), както и събития от периода на поддържащата терапия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Втори анализ идентифицира събитията, които са възникнали след началото на поддържащата терапия. При IFM 2005-02 нежеланите реакции са единствено по време на поддържащата терапия.

Общо, наблюдавана е неутропения 4 степен при по-висока честота в рамената с поддържаща терапия с леналидомид в сравнение с рамената с поддържаща терапия с плацебо в 2 изпитвания, оценяващи поддържащата терапия с леналидомид при пациенти с НДММ, които са били подложени на АТСК (32,1% срещу 26,7% (16,1% срещу 1,8% след започването на поддържащата терапия) при CALGB 100104 и 16,4% срещу 0,7% съответно при IFM 2005-02). Свързани с лечението нежелани събития при неутропения, които водят до прекратяване на леналидомид, са докладвани съответно в 2,2% от пациентите в CALGB 100104 и 2,4% от пациентите в IFM 2005-02. Съобщена е неутропения 4 степен при подобни честоти в рамената с поддържаща терапия с леналидомид в сравнение с рамената с поддържаща терапия с плацебо в двете изпитвания (0,4% срещу 0,5% (0,4% срещу 0,5% след започването на поддържащата терапия) при CALGB 100104 и 0,3% срещу 0% съответно при IFM 2005-02). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават фебрилни епизоди, може да е необходимо прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Наблюдавана е тромбоцитопения 3 или 4 степен при по-висока честота в рамената с поддържаща терапия с леналидомид в сравнение с рамената с поддържаща терапия с плацебо в изпитвания, оценяващи поддържащата терапия с леналидомид при пациенти с НДММ, които са били подложени на АТСК (37,5% срещу 30,3% (17,9% срещу 4,1% след започването на поддържащата терапия) при CALGB 100104 и 13,0% срещу 2,9% съответно при IFM 2005-02). Препоръчва се пациентите и лекарите да внимават за признаци и симптоми на кръвотечение, включително петехия и епистаксис, най-вече при пациенти, получаващи едновременно лекарствени продукти, които могат да причинят кръвотечение (вж. точка 4.8, „Хеморагични нарушения“).

<u>Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид, в комбинация с бортезомиб и дексаметазон</u>
Неутропения степен 4 се наблюдава с по-ниска честота в рамото на леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон (RVd), отколкото в сравнителното рамо на Rd (2,7% спрямо 5,9%) в проучването SWOG S0777. Фебрилна неутропения степен 4 се съобщава със сходна честота при рамената на RVd и Rd (0,0% спрямо 0,4%). Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за фебрилни епизоди; може да се наложи прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).

Тромбоцитопения степен 3 или 4 се наблюдава по-често в рамото на RVd, отколкото в сравнителното рамо на Rd (17,2 % спрямо 9,4%).

<u>Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с ниска доза дексаметазон</u>
Наблюдавана е неутропения 4 степен при рамената на леналидомид в комбинация с дексаметазон в степен, по-малка спрямо сравнителната група (8,5% в Rd (непрекъснато лечение) и Rd18 (лечение за 18 четириседмични цикъла) в сравнение с 15% в рамото на мелфалан/преднизон/талидомид, вж. точка 4.8). Епизодите на фебрилна неутропения 4 степен съвпадат спрямо сравнителната група (0,6% при Rd и Rd18 пациенти, лекувани с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с 0,7% в рамото на мелфалан/преднизон/талидомид, вж. точка 4.8).

Тромбоцитопения степен 3 или 4 е наблюдавана в по-малка степен в рамената Rd и Rd18, отколкото в сравнителната група (съответно 8,1% срещу 11,1%).

<u>Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон</u>
Комбинацията от леналидомид с мелфалан и преднизон при клинични изпитвания на пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се асоциира с по-чести случаи на неутропения 4

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

степен (34,1% в рамото на мелфалан, преднизон и леналидомид, следвани от леналидомид (MPR+R) и мелфалан, преднизон и леналидомид, следвани от пациенти, лекувани с плацебо (MPR+p) в сравнение със 7,8% при пациентите, лекувани с (MPp+p); вж. точка 4.8). Наблюдавани са нечести епизоди на фебрилна неутропения 4 степен (1,7% при пациенти, лекувани с MPR+R/MPR+p, в сравнение с 0,0% при пациенти, лекувани с MPp+p, вж. точка 4.8).

Комбинацията от леналидомид с мелфалан и преднизон при пациенти с мултиплен миелом се асоциира с по-чести случаи на тромбоцитопения 3 и 4 степен (40,4% при пациенти, лекувани с MPR+R/MPR+p, в сравнение с 13,7% при пациентите, лекувани с (MPp+p); вж. точка 4.8).

<u>Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия</u>
Комбинацията от леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом с поне една предхождаща терапия се асоциира с по-чести случаи на неутропения 4 степен (5,1% при пациенти, лекувани с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с 0,6% при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон; вж. точка 4.8). Наблюдавани са нечести епизоди на фебрилна неутропения 4 степен (0,6% при пациенти, лекувани с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с 0,0% при пациенти, лекувани с плацебо/дексаметазон, вж. точка 4.8).

Комбинацията от леналидомид с дексаметазон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се асоциира с по-чести случаи на тромбоцитопения 3 и 4 степен (съответно 9,9% и 1,4% при пациенти, лекувани с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с 2,3% и 0,0% при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон; вж. точка 4.8).

<u>Миелодиспластични синдроми</u>
Лечението с леналидомид при пациенти с миелодиспластични синдроми се асоциира с по-чести случаи на неутропения и тромбоцитопения 3 и 4 степен в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (вж. точка 4.8).

- Мантелноклетъчен лимфом

Лечението с леналидомид при пациенти с мантелноклетъчен лимфом се асоциира с по-чести случаи на неутропения 3 и 4 степен в сравнение с пациентите в контролното рамо (вж. точка 4.8).

<u>Фоликуларен лимфом</u>
Комбинацията на леналидомид с ритуксимаб при пациенти с фоликуларен лимфом се свързва с по-висока честота на неутропения от степен 3 или 4 в сравнение с пациенти в рамото на плацебо/ритуксимаб. Фебрилна неутропения и тромбоцитопения от степен 3 или 4 се наблюдават по-често в рамото на леналидомид/ритуксимаб (вж. точка 4.8).

<u>Нарушения на щитовидната жлеза</u>
Съобщавани са случаи на хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм. Препоръчва се оптимален контрол на коморбидните състояния, които влияят на функционирането на щитовидната жлеза, преди започване на лечението. Препоръчва се наблюдение на изходно ниво и непрекъснато наблюдение на функционирането на щитовидната жлеза.

<u>Периферна невропатия</u>
Леналидомид е структурно сходен с талидомид, за който е известно, че причинява тежка периферна невропатия. Не се наблюдава увеличение на честотата на периферната невропатия, наблюдавана при леналидомид в комбинация с дексаметазон или мелфалан и преднизон, при монотерапия с леналидомид или при дългосрочно приложение на леналидомид за лечението на новодиагностициран мултиплен миелом.
Комбинацията на леналидомид с бортезомиб интравенозно и дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с по-висока честота на периферна невропатия. Честотата е ниска, когато бортезомиб се прилага подкожно. За допълнителна информация вижте точка 4.5 и КХП за бортезомиб.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Реакция на активиране на тумора и синдром на туморен разпад
Може да възникнат усложнения от синдром на туморен разпад (TLS), защото леналидомид има антинеопластично действие. Случаите на TLS и реакцията на активиране на тумора (TFR), включително фатални случаи, са докладвани (вж. точка 4.8). Пациентите с риск от TLS и TFR са тези, които имат висок туморен товар. Изисква се особено внимание при въвеждането на леналидомид при тези пациенти. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани отблизо, особено по време на първия цикъл или при нарастване на дозата, и трябва да се вземат подходящите предпазни мерки.

- *Мантелноклетъчен лимфом*

Препоръчва се внимателно проследяване и оценка за TFR. Пациентите с висок Международен прогностичен индекс за мантелноклетъчен лимфом (International Prognostic Index, MIPI) при поставяне на диагнозата или с голям туморен обем (най-малко една лезия, която е ≥ 7 cm в найдългия диаметър) на изходното ниво могат да са в риск от TFR. Реакцията на активиране на тумора може да имитира прогресия на заболяването (ПЗ). Пациентите в проучванията MCL-002 и MCL-001, които получават TFR от степен 1 и 2, са лекувани с кортикостероиди, НСПВС и/или наркотични аналгетици за овладяване на симптомите на TFR. Решението да се вземат терапевтични мерки за TFR трябва да се вземе след внимателна клинична оценка на отделния пациент (вж. точки 4.2 и 4.8).

- *Фоликуларен лимфом*

Препоръчва се внимателно наблюдение и оценка за TFR. Активирането на тумора може да имитира ПЗ. Пациентите, които получават TFR от степен 1 и 2, са лекувани с кортикостероиди, НСПВС и/или наркотични аналгетици за овладяване на симптомите на TFR. Решението да се вземат терапевтични мерки за лечение на TFR трябва да се вземе след внимателна клинична оценка на отделния пациент (вж. точки 4.2 и 4.8).

Препоръчва се внимателно проследяване и оценка за TLS. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и да получат профилактика за TLS в допълнение към набор от биохимични изследвания ежеседмично през първия цикъл или по-дълго, ако е клинично показано (вж. точки 4.2 и 4.8).

Туморен товар
Мантелноклетъчен лимфом
Леналидомид не се препоръчва за лечение на пациенти с висок туморен товар, ако са налични алтернативни варианти за лечение.

Преждевременна смърт
В проучване MCL-002 е имало като цяло явно увеличение на случаите на преждевременна (в рамките на 20 седмици) смърт. Пациентите с висок туморен товар на изходното ниво са с увеличен риск от преждевременна смърт, има 16/81 (20%) случаи на преждевремена смърт в рамото с леналидомид и 2/28 (7%) случаи на преждевременна в контролното рамо. В рамките на 52 седмици съответстветните цифри са били 32/81 (40%) и 6/28 (21%) (вж. точка 5.1).

Нежелани събития
В проучване MCL-002 по време на лечебен цикъл 1, 11/81 (14%) от пациенти с висок туморен товар са били оттеглени от терапията в рамото на леналидомид спрямо 1/28 (4%) в контролната група. Основната причина за оттеглянето от проучването на пациентите с висок туморен товар по време на лечебен цикъл 1 в рамото на леналидомид са били нежелани събития, 7/11 (64%).

Затова пациентите с висок туморен товар трябва да бъдат наблюдавани внимателно за нежелани реакции (вж. точка 4.8), включително признаци на реакция на активиране на тумора (TFR). Вижте точка 4.2 за корекции на дозата при TFR.
Високият туморен товар е дефиниран като най-малко една лезия ≥ 5 cm в диаметър или множество лезии ≥ 3 cm.

Алергични реакции и тежки кожни реакции

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Съобщават се случаи на алергични реакции, включително ангиоедем, анафилактична реакция и тежки кожни реакции, включително SJS, TEN и DRESS, при пациенти, лекувани с леналидомид (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат консултирани за признаците и симптомите на тези реакции от предписващите лекари и трябва да бъдат инструктирани да потърсят незабавно помощ, ако развият тези симптоми. Леналидомид трябва да се преустанови при ангиоедем, анафилактична реакция, ексфолиативен или булозен обрив или ако има съмнения за SJS, TEN или DRESS и не трябва да се подновява след прекратяването му поради тези реакции. При други форми на кожна реакция в зависимост от тежестта трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на леналидомид. Пациенти, които са имали предишни алергични реакции, докато са лекувани с талидомид, трябва да се наблюдават внимателно, тъй като в литературата се съобщава за възможна кръстосана реакция между леналидомид и талидомид. Пациенти с анамнеза за тежък обрив, свързан с лечение с талидомид, не трябва да получават леналидомид.

Втори първични злокачествени заболявания

В клинични проучвания на лекувани преди това пациенти с миелом, получаващи леналидомид/дексаметазон, се наблюдава увеличение на вторите първични злокачествени заболявания (ВПЗЗ) (3,98 на 100 човеко-години) в сравнение с контролите (1,38 на 100 човеко-години). Неинвазивните ВПЗЗ включват базалноклетъчен или сквамозноклетъчен рак на кожата. Повечето от инвазивните ВПЗЗ са солидни злокачествени тумори.

В клиничните изпитвания при неподходящи за трансплантация пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се наблюдава увеличение от 4,9 пъти на честотата на хематологични ВПЗЗ (случаи на остра миелоидна левкемия (ОМЛ), миелодиспластичен синдром (МДС)) при пациенти, получаващи леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон до прогресия (1,75 на 100 човеко-години) в сравнение с мелфалан в комбинация с преднизон (0,36 на 100 човеко-години).

Наблюдава се увеличение от 2,12 пъти на честотата на солидните туморни ВПЗЗ при пациенти, получаващи леналидомид (9 цикъла) в комбинация с мелфалан и преднизон (1,57 на 100 човеко-години) в сравнение с мелфалан в комбинация с преднизон (0,74 на 100 човеко-години).

При пациенти, получаващи леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия или за 18 месеца, честотата на хематологичните ВПЗЗ (0,16 на 100 човеко-години) не е повишена в сравнение с талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон (0,79 на 100 човеко-години).

Наблюдава се увеличение от 1,3 пъти на честотата на солидните туморни ВПЗЗ при пациенти, получаващи леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия или за 18 месеца (1,58 на 100 човеко-години) в сравнение с талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон (1,19 на 100 човеко-години).

При пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, получаващи леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, честотата на хематологичните ВПЗЗ е 0,00 – 0,16 на 100 човекогодини, а честотата на ВПЗЗ (солидни тумори) е била 0,21 – 1,04 на 100 човекогодини.

Повишеният риск от втори първични злокачествени заболявания, свързан с леналидомид, е от значение и в контекста на НДММ след трансплантация на стволови клетки. Макар че този риск засега не е напълно характеризиран, той трябва да се взема предвид, когато се преценява използването на леналидомид при подобни условия.

Честотата на хематологични злокачествени заболявания, най-вече ОМЛ, МДС и В-клетъчни злокачествени заболявания (включително лимфом на Hodgkin), е 1,31 на 100 човеко-години в рамената на леналидомид и 0,58 на 100 човеко-години в рамената на плацебо, 1,02 на 100 човеко-години при пациенти с експозиция на леналидомид след АТСК и 0,60 на 100 човеко-години за пациенти без експозиция на леналидомид след АТСК). Честотата на хематологични злокачествени заболявания е 1,36 на 100 човеко-години при рамената на леналидомид, 0,64 на 100 човеко-години в рамената на плацебо (1,26 на 100 човеко-години при пациенти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

експозиция на леналидомид след АТСК и 0,60 на 100 човеко-години за пациенти без експозиция на леналидомид след АТСК).

Рискът от поява на хематологични ВПЗЗ трябва да се вземе предвид, преди да се започне лечение с леналидомид в комбинация с мелфалан или непосредствено след висока доза мелфалан и АТСК. Лекарите трябва внимателно да преценят пациентите преди и по време на лечението, като използват стандартен скрининг за рак за наличието на ВПЗЗ, и да назначат лечение, както е показано.

Прогресия до остра миелоидна левкемия при МДС с малък и среден риск (ниво 1)

Кариотип

Променливите на изходно ниво, включващи комплексна цитогенетика, се свързват с прогресия до ОМЛ при пациенти, които са трансфузионнозависими и имат аномалията делеция 5q. При комбиниран анализ на две клинични изпитвания на леналидомид при миелодиспластични синдроми с малък или среден риск (ниво 1) пациентите, които са имали комплексна цитогенетика, имат най-високия изчислен 2-годишен кумулативен риск за прогресия до ОМЛ (38,6 %). Изчислената двугодишна честота на прогресия до ОМЛ при пациенти с аномалията изолирана делеция 5q е 13,8 %, в сравнение със 17,3 % при пациенти с делеция 5q и една допълнителна цитогенетична аномалия.

В резултат на това, съотношението полза/риск за леналидомид, когато МДС е свързан с делеция 5q и комплексна цитогенетика, е неизвестно.

TP53 статус

При 20 до 25 % от пациентите с МДС с по-нисък риск с делеция 5q има мутация на гена TP53, която се свързва с по-висок риск от прогресия до остра миелоидна левкемия (ОМЛ). В post-hoc анализ на едно клинично изпитване с леналидомид при миелодиспластични синдроми с нисък или среден (ниво 1) риск (MDS-004) изчислената двугодишна честота на прогресия до ОМЛ е 27,5 % при IHC-p53 положителни пациенти (1% гранична стойност на силно ядрено оцветяване, като се използва имунохистохимична оценка на p53 протеин като сурогат на TP53 мутационния статус) и 3,6 % при IHC-p53 отрицателни пациенти (p = 0,0038) (вж. точка 4.8).

Прогресия до други злокачествени заболявания при мантелноклетъчен лимфом

При мантелноклетъчен лимфом, ОМЛ, В-клетъчни злокачествени заболявания и немеланомен рак на кожата (НМРК) са потенциални рискове.

Втори първични злокачествени заболявания при фоликуларен лимфом

В едно проучване при рецидивирал/рефрактерен иНХЛ (индолентен неходжкинов лимфом), което включва пациенти с фолируларен лимфом, не се наблюдава повишен риск от ВПЗЗ в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с рамото на плацебо/ритуксимаб. Хематологични ВПЗЗ при ОМЛ възникват при 0,29 на 100 човекогодини в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с 0,29 на 100 човекогодини при пациентите, получаващи плацебо/ритуксимаб. Честотата на хематологичните ВПЗЗ плюс ВПЗЗ солидни тумори (с изключение на немеланомен рак на кожата) е 0,87 на 100 човекогодини в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с 1,17 на 100 човекогодини при пациентите, получаващи плацебо/ритуксимаб, с медиана на проследяването до 30,59 месеца (диапазон от 0,6 до 50,9 месеца).

Немеланомният рак на кожата представлява установен риск и включва сквамозноклетъчен карцином на кожата или базално-клетъчен карцином.

Лекарите трябва да проследяват пациентите за развитие на ВПЗЗ. Когато се обмисля лечение с леналидомид, трябва да се вземат предвид както потенциалната полза от леналидомид, така и рискът от ВПЗЗ.

Чернодробни нарушения

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатален изход, се съобщава при пациенти, лекувани с леналидомид в комбинирана терапия: съобщава се за остра чернодробна недостатъчност, токсичен хепатит, цитолитичен хепатит, холестатичен хепатит и смесен цитолитичен/холестатичен хепатит. Механизмите на тежка лекарствено индуцирана хепатотоксичност остават неизвестни, въпреки че в някои случаи предварително съществуващо вирусно чернодробно заболяване, повишени чернодробни ензими на изходното ниво и евентуално лечение с антибиотици могат да бъдат рискови фактори.

Често се съобщава за необичайни промени в показателите за функциониране на черния дроб, които са общо взето асимптоматични и обратими при прекъсване на прилагането. След като параметрите се върнат към изходното ниво, може да се помисли за лечение с по-ниска доза.

Леналидомид се екскретира от бъбреците. Важно е регулирането на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, за да се избегнат плазмените нива, които може да повишат риска от по-чести хематологични нежелани реакции или хепатотоксичност. Препоръчва се наблюдение на чернодробната функция, особено когато има анамнеза за или едновременна вирусна чернодробна инфекция, или когато леналидомид се комбинира с лекарствени продукти, за които е известно, че се свързват с дисфункция на черния дроб.

Инфекция със или без неутропения

Пациентите с мултиплен миелом са предразположени към развиване на инфекции, включително и пневмония. По-висок процент инфекции се наблюдава при леналидомид в комбинация с дексаметазон, отколкото при МРТ при пациенти с НДММ, които не са подходящи за трансплантация, и на поддържащо лечение с леналидомид в сравнение с плацебо при пациенти с НДММ, които са били подложени на АТСК. Инфекции от степен ≥ 3 възникват в контекста на неутропения при по-малко от една трета от пациентите. Пациентите с известни рискови фактори за инфекции трябва да бъдат наблюдавани внимателно. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ непосредствено след първите признаци на инфекция (например кашлица, температура и др.), като това ще помогне за по-ранно лечение, за да се намали тежестта.

Вирусно реактивиране

Съобщават се случаи на вирусно реактивиране при пациенти, получаващи леналидомид, включително тежки случаи на реактивиране на вируса на херпес зостер или на хепатит В (HBV).

Някои от случаите на вирусно реактивиране са с фатален изход.

При някои случаи на реактивиране на херпес зостер се стига до дисеминиран херпес зостер, херпес зостер менингит или очен херпес зостер, изискващи временно прекъсване или окончателно спиране на лечението с леналидомид и подходящо антивирусно лечение.

Съобщават се редки случаи на реактивиране на хепатит В при пациенти, получаващи леналидомид, които преди са били инфектирани с вируса на хепатит В. Някои от тези случаи прогресират до остра чернодробна недостатъчност, водеща до спиране на леналидомид и подходящо антивирусно лечение. Преди започване на лечението с леналидомид трябва да се установи статусът на вируса на хепатит В. Препоръчва се консултация с лекар с опит в лечението на хепатит В за пациенти с положителен резултат за инфекция с HBV.
Трябва да се подхожда внимателно, когато леналидомид се използва при пациенти, инфектирани преди с HBV, включително пациенти, които са анти-HBc позитивни, но HBsAg негативни. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци и симптоми на активна HBV инфекция през цялата продължителност на терапията.

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

Случаи на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ), включително с летален изход, са съобщени при употребата на леналидомид. За поява на ПМЛ се съобщава няколко месеца до няколко години след започване на лечение с леналидомид. Такива случаи са

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

съобщавани обикновено при пациенти, приемащи съпътстващо дексаметазон или след предшестващо лечение с друга имуносупресивна химиотерапия. Лекарите трябва да наблюдават пациентите през редовни интервали от време и трябва да вземат предвид ПМЛ при диференциалната диагноза при пациентите с нови или влошаващи се неврологични симптоми, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми. Пациентите също трябва да бъдат посъветвани да информират партньора си или хората, които се грижат за тях, тъй като те могат да забележат симптоми, които пациентът да не забелязва.

Оценката за ПМЛ трябва да се основава на неврологично изследване, магнитно резонансно образно изследване на мозъка и анализ на гръбначно-мозъчната течност за ДНК на JC вируса (JCV) чрез полимеразна верижна реакция (ПВР) или мозъчна биопсия с тестване за JCV. Отрицателният резултат от ПВР за JCV не изключва ПМЛ. Възможно е да се наложи допълнително проследяване и оценка, ако не може да бъде поставена алтернативна диагноза.

При съмнения за ПМЛ приложението следва да се прекрати, докато не се изключи ПМЛ. Ако се потвърди ПМЛ, приемът на леналидомид трябва да бъде окончателно преустановен.

Пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом
Има по-висок процент на непоносимост (нежелани събития от 3-та или 4-та степен, сериозни нежелани събития, прекратяване) при пациенти на възраст > 75 години, ISS стадий III, ECOG PS ≤ 2 или CLcr < 60 ml/min, когато леналидомид се прилага в комбинация. Пациентите трябва да бъдат внимателно оценени за тяхната способност да понесат леналидомид в комбинация, като се вземе предвид възрастта, ISS стадий III, ECOG PS ≤ 2 или CLcr < 60 ml/min (вж. точка 4.2 и 4.8).

Катаракта
Съобщава се за катаракта с по-висока честота при пациентите, получаващи леналидомид в комбинация с дексаметазон, особено когато се употребяват за продължително време. Препоръчва се редовно наблюдение на зрителните способности.

Помощни вещества
Леналидомид Зентива капсули съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, тотална лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Еритропоетични агенти или други агенти, които могат да увеличат риска от тромбоза, като например хормонално-заместителна терапия, трябва да се използват много внимателно при пациенти с мултиплен миелом, получаващи леналидомид с дексаметазон (вж. точка 4.4 и 4.8).

Перорални контрацептиви
Не са провеждани проучвания за взаимодействия с перорални контрацептиви. Леналидомид не е ензимен индуктор. При едно in vitro проучване с човешки хепатоцити леналидомид, изпитван в различни концентрации, не индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5. Поради тази причина при самостоятелното прилагане на леналидомид не се очаква индукция, която да доведе до намаляване на ефективността на други лекарствени продукти, включително хормонални контрацептиви. Известно е обаче, че дексаметазон е слаб до умерен индуктор на CYP3A4 и най-вероятно ще засегне и други ензими, както и транспортери. Не може да се изключи и намаляване на ефективността на пероралните контрацептиви по време на лечението. Трябва да се предприемат ефикасни мерки за избягване на бременност (вж. точка 4.4 и 4.6).

Варфарин
Едновременното прилагане на многократни дози леналидомид от 10 mg няма ефект върху фармакокинетиката на единични дози R- и S-варфарин. Едновременното прилагане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

еднократна доза варфарин от 25 mg няма ефект върху фармакокинетиката на леналидомид. Не е известно обаче дали има взаимодействие по време на клинична употреба (едновременно лечение с дексаметазон). Дексаметазон е от слаб до умерен ензимен индуктор и ефектът му върху варфарин е неизвестен. Препоръчва се внимателно проследяване на концентрацията на варфарин по време на лечението.

Дигоксин
Едновременното приложение на леналидомид 10 mg веднъж дневно повишава плазмената експозиция на дигоксин (единична доза от 0,5 mg) с 14% с 90% ДИ (доверителен интервал) [0,52% – 28,2%]. Не е известно дали ефектът ще е различен при клинична употреба (високи дози леналидомид и едновременно лечение с дексаметазон). Поради това се препоръчва проследяване на концентрацията на дигоксин по време на лечението с леналидомид.

Статини
Съществува повишен риск от рабдомиолиза, когато статини се прилагат с леналидомид, който може да е просто адитивен. Препоръчва се засилено клинично и лабораторно наблюдение, особено през първите седмици на лечението.

Дексаметазон
Едновременното прилагане на многократни дози дексаметазон (40 mg веднъж дневно) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на многократни дози леналидомид (25 mg веднъж дневно).

Взаимодействия с инхибитори на P-гликопротеина (P-gp)
In vitro, леналидомид е субстрат на P-gp, но не е инхибитор на P-gp. Едновременното прилагане на многократни дози от силния инхибитор на P-gp хинидин (600 mg, два пъти дневно) или умерения инхибитор/субстрат на P-gp темсиролимус (25 mg) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на леналидомид (25 mg). Едновременното прилагане на леналидомид не променя фармакокинетиката на темсиролимус.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Поради тератогенния му потенциал, леналидомид трябва да се предписва съгласно условията на Програмата за превенция на бременността (вж. точка 4.4), освен ако няма надеждни доказателства, че пациентът няма детероден потенциал.

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени
Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни контрацептивни методи. Ако жена, лекувана с леналидомид, забременее, лечението трябва да бъде спряно и пациентката трябва да бъде насочена към лекар специалист или с опит в тератологията за оценка и консултация. Ако партньорката на мъж пациент, приемащ леналидомид, забременее, препоръчително е партньорката да бъде насочена към лекар специалист или с опит в тератологията за оценка и консултация.

Леналидомид присъства в човешката сперма в изключително малко количество по време на лечението и не се засича в човешката сперма 3 дни след спиране на веществото при здравия пациент (вижте точка 5.2). Като предпазна мярка и като се вземат предвид специалните популации с продължително време на елиминиране, като например бъбречно увреждане, всички мъже пациенти, приемащи леналидомид, трябва да използват презервативи през цялата продължителност на лечението, по време на прекъсване на дозата и в рамките на 1 седмица след прекратяване на лечението, ако партньорката им е бременна или с детероден потенциал и не използва контрацепция.

Бременност
Леналидомид е структурно сходен на талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хората, което причинява тежки животозастрашаващи вродени малформации.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При маймуни леналидомид причинява малформации, подобни на тези, описани за талидомид. (вж. точка 5.3). Поради това се очаква тератогенен ефект на леналидомид и леналидомид е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене
Не е известно дали леналидомид се екскретира в кърмата. Поради това кърменето трябва да бъде прекратено по време на лечение с леналидомид.

Фертилитет
Проучване за фертилитет при плъхове с дози леналидомид до 500 mg/kg (приблизително 200 до 500 пъти дозите за хора съответно от 25 mg и 10 mg, на база площ от телесната повърхност) не показва нежелани въздействия върху фертилитета или токсичност при родителите.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Леналидомид може да повлияе в малка или умерена степен на способността за шофиране и работата с машини. Съобщава се за умора, замаяност, сънливост, вертиго и замъглено зрение при употребата на леналидомид. Поради това е препоръчително да се внимава при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
Пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които са били подложени на автоложна трансплантация на стволови клетки (АТСК), лекувани с поддържаща терапия с леналидомид
За определяне на нежеланите реакции от CALGB 100104 се прилага консервативен подход. Нежеланите реакции, описани в Таблица 1, включват събития, съобщени след прилагане на висока доза мелфалан и АТСК (HDM/ASCT), както и събития от периода на поддържащата терапия. Втори анализ, идентифициращ събития, които са се развили след започване на поддържащо лечение, показва, че честотите, представени на Таблица 1, може да са по-високи от действително наблюдаваните през периода на поддържащо лечение. При IFM 2005-02 нежеланите реакции са единствено по време на поддържащата терапия.

Сериозните нежелани реакции, наблюдавани по-често (≥5%) при поддържащо приложение на леналидомид в сравнение с плацебо, са:
- Пневмония (10,6%; комбиниран термин) от IFM 2005-02
- Белодробна инфекция (9,4% (9,4% след началото на поддържащото лечение)) от CALGB 100104

В проучването IFM 2005-02, наблюдаваните по-често нежелани реакции при поддържащо лечение с леналидомид в сравнение с плацебо са неутропения (60,8%), бронхит (47,4%), диария (38,9%), назофарингит (34,8%), мускулни спазми (33,4%), левкопения (31,7%), астения (29,7%), кашлица (27,3%), тромбоцитопения (23,5%), гастроентерит (22,5%) и пирексия (20,5%).

В проучването CALGB 100104 наблюдаваните по-често нежелани реакции при поддържащо лечение с леналидомид в сравнение с плацебо са неутропения (79,0% (71,9% след началото на поддържащото лечение)), тромбоцитопения (72,3% (61,6%)), диария (54,5% (46,4%)), обрив (31,7% (25,0%)), инфекция на горните дихателни пътища (26,8% (26,8%)), умора (22,8% (17,9%)), левкопения (22,8% (18,8%)) и анемия (21,0% (13,8%)).

Пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които не са подходящи за трансплантация, получаващи леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон
В проучване SWOG S0777 по-често наблюдаваните сериозни нежелани реакции (≥ 5%) с леналидомид в комбинация с интравенозно прилаган бортезомиб и дексаметазон в сравнение с леналидомид в комбинация с дексаметазон, са:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Хипотония (6,5%), белодробна инфекция (5,7%), дехидратация (5,0%)

По-често наблюдаваните нежелани реакции с леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон в сравнение с леналидомид в комбинация с дексаметазон са: умора (73,7%), периферна невропатия (71,8%), тромбоцитопения (57,6%), запек (56,1%), хипокалциемия (50,0%).

Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с ниска доза дексаметазон
Сериозните нежелани реакции, наблюдавани по-често (≥5%) при поддържащо приложение на леналидомид с по-ниска доза дексаметазон (Rd и Rd18), отколкото с мелфалан, преднизон и талидомид (MPT), са:
- Пневмония (9,8%)
- Бъбречна недостатъчност (включително и остра) (6,3%)

Наблюдаваните по-често нежелани реакции при Rd или Rd18 в сравнение с MPT са: диария (45,5%), умора (32,8%), болки в гърба (32,0%), астения (28,2%), безсъние (27,6%), обрив (24,3%), намален апетит (23,1%), кашлица (22,7%), пирексия (21,4%) и мускулни спазми (20,5%).

Пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон
Тези сериозни нежелани реакции, наблюдавани по-често (≥5%) с мелфалан, преднизон и леналидомид, следвани от поддържащо лечение с леналидомид (MPR+R) или мелфалан, преднизон и леналидомид, следвани от плацебо (MPR+p) отколкото при мелфалан, преднизон и плацебо, следвани от плацебо (MPp+p), са:
- Фебрилна неутропения (6,0%)
- Анемия (5,3%)

Наблюдаваните по-често нежелани реакции при MPR+R или MPR+p в сравнение с MPp+p са: неутропения (83,3%), анемия (70,7%), тромбоцитопения (70,0%), левкопения (38,8%), констипация (34,0%), диария (33,3%), обрив (28,9%), пирексия (27,0%), периферен оток (25,0%), кашлица (24,0%), намален апетит (23,7%) и астения (22,0%).

Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия
В две плацебо-контролирани фаза III проучвания 353 пациенти с мултиплен миелом са експонирани на комбинацията леналидомид/дексаметазон и 351 – на комбинацията плацебо/дексаметазон.

Най-сериозните нежелани реакции, наблюдавани по-често при поддържащо приложение на леналидомид/дексаметазон в сравнение с плацебо/дексаметазон, са:
- Венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм) (вж. точка 4.4)
- Неутропения степен 4 (вж. точка 4.4).

Наблюдаваните по-често нежелани реакции с леналидомид и дексаметазон в сравнение с плацебо и дексаметазон в сборни клинични изпитвания за миелом (MM-009 и MM-010), са: умора (43,9%), неутропения (42,2%), констипация (40,5%), диария (38,5%), мускулни схващания (33,4%), анемия (31,4%), тромбоцитопения (21,5%) и обрив (21,2%).

Миелодиспластични синдроми
Цялостният профил за безопасност на леналидомид при пациенти с миелодиспластични синдроми е въз основа на данни от общо 286 пациенти от едно фаза II проучване и едно фаза III проучване (вж. точка 5.1). Във фаза II всички 148 пациенти са на лечение с леналидомид, в проучването фаза III 69 пациенти са на 5 mg леналидомид, 69 пациенти – на 10 mg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

леналидомид, а 67 пациенти – на плацебо по време на двойносляпо контролираната фаза на проучването.

Повечето нежелани реакции възникват през първите 16 седмици на терапия с леналидомид.

Към сериозните нежелани реакции спадат:
- Венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза, белодробен емболизъм) (вж. точка 4.4)
- Неутропения степен 3 или 4, фебрилна неутропения и тромбоцитопения степен 3 или 4 (вж. точка 4.4).

Най-често наблюдаваните нежелани реакции с леналидомид и дексаметазон в сравнение с контролното рамо в проучване фаза III са: неутропения (76,8%), тромбоцитопения (46,4%), диария (34,8%), констипация (19,6%), гадене (19,6%), пруритус (25,4%), обрив (18,1%), умора (18,1%) и мускулни спазми (16,7%).

Мантелноклетъчен лимфом
Профилът на общата безопасност на леналидомид при пациенти с мантелноклетъчен лимфом е базиран на данни от 254 пациенти от едно рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 MCL-002 (вж. точка 5.1).
Допълнително нежелани лекарствени реакции от подкрепящото прочуване MCL-001 са включени в Таблица 3.

Сериозните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по-често в проучване MCL-002 (с разлика от най-малко 2 процентни пункта) в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо, са:
- Неутропения (3,6 %)
- Белодробна емболия (3,6 %)
- Диария (3,6 %)

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, които възникват по-често в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо в проучване MCL-002 са неутропения (50,9 %), анемия (28,7 %), диария (22,8 %), умора (21,0 %), запек (17,4 %), пирексия (16,8 %) и обрив (включително алергичен дерматит) (16,2 %).

В проучване MCL-002 има като цяло явно увеличение на случаите на преждевременна (в рамките на 20 седмици) смърт. Пациентите с висок туморен товар на изходното ниво са с увеличен риск от преждевременна смърт, 16/81 (20 %) случаи на преждевременна смърт в рамото на леналидомид и 2/28 (7 %) случаи на преждевременна смърт в контролното рамо. В рамките на 52 седмици съответните цифри са 32/81 (39,5 %) и 6/28 (21 %) (вж. точка 5.1).

По време на лечебен цикъл 1, 11/81 (14 %) пациенти с висок туморен товар са оттеглени от терапията в рамото на леналидомид спрямо 1/28 (4 %) в контролната група. Основната причина за оттеглянето от лечението на пациентите с висок туморен товар по време на лечебен цикъл 1 в рамото на леналидомид са нежелани събития, 7/11 (64 %).
Високият туморен товар е дефиниран като най-малко една лезия ≥ 5 cm в диаметър или 3 лезии ≥ 3 cm.

Фоликуларен лимфом
Общият профил на безопасност на леналидомид в комбинация с ритуксимаб при пациенти с лекуван преди това фоликуларен лимфом, е базиран на данни от 294 пациенти от рандомизирано, контролирано, проучване фаза III NHL-007. Освен това в Таблица 5 са включени и нежелани лекарствени реакции от подкрепящото проучване NHL-008.

Сериозните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани най-често (с разлика от най-малко 1 процентен пункт) в проучване NHL-007 в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с рамото на плацебо/ритуксимаб, са:
- Фебрилна неутропения (2,7%)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- Белодробна емболия (2,7%)
- Пневмония (2,7%)

В проучването NHL-007 нежеланите реакции, наблюдавани по-често в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с рамото на плацебо/ритуксимаб (с най-малко 2% по-висока честота между рамената), са неутропения (58,2%), диария (30,8%), левкопения (28,8%), запек (21,9%), кашлица (21,9%) и умора (21,9%).

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са изброени нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с леналидомид, подредени по системо-органни класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата на реакциите се определя както следва: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1000); много редки (<1/10 000), неизвестни (не може да се извлече приблизителна стойност от наличните данни).

Нежеланите реакции са включени в подходящата категория в таблицата по-долу според най-високата честота, наблюдавана в някое от основните клинични изпитвания.

Таблично обобщение за монотерапия при мултиплен миелом

Таблицата по-долу се базира на данни от проучванията на НДММ при пациенти, подложени на АТСК и лекувани поддържащо с леналидомид. Данните не са коригирани в съответствие с по-продължителното приложение в рамената на лечение, съдържащо леналидомид, продължаващо до прогресия на болестта спрямо рамената на плацебо в основните проучвания при мултиплен миелом (вж. точка 5.1).

Таблица 1. НЛР, съобщени в клинични изпитвания с пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид като поддържащо лечение

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР Степен 3-4/Честота**
Инфекции и инфестации	Много чести Пневмония◊,a, инфекция на горните дихателни пътища, неутропенична инфекция, бронхит◊, грип◊, гастроентерит◊, синузит, назофарингит, ринит Чести Инфекция◊, инфекция на пикочните пътища◊*, инфекция на долните дихателни пътища, белодробна инфекция	Много чести Пневмония◊, a, Неутропенична инфекция Чести Сепсис◊, b, бактериемия, белодробна инфекция◊, бактериална инфекция на долните дихателни пътища, бронхит◊, грип◊, гастроентерит◊, херпес зостер◊, инфекция◊
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести Миелодиспластичен синдром◊*	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести Неутропения^,◊, фебрилна неутропения^,◊, тромбоцитопения^,◊, анемия, левкопения◊, лимфопения	Много чести Неутропения^,◊, фебрилна неутропения^,◊, тромбоцитопения^,◊, анемия, левкопения◊, лимфопения Чести Панцитопения◊,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР Степен 3-4/Честота**
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Хипокалиемия	Чести Хипокалиемия, дехидратация
Нарушения на нервната система	Много чести Парестезия Чести Периферна невропатия[c]	Чести Главоболие
Съдови нарушения	Чести Белодробен емболизъм[◊]*	Чести Дълбока венозна тромбоза[^,◊,d]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести Кашлица Чести Диспнея[◊], ринорея	Чести Диспнея[◊]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Диария, констипация, коремна болка, гадене Чести Повръщане, болка в горната част на корема	Чести Диария, повръщане, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Много чести Отклонения в показателите за функциониране на черния дроб	Чести Отклонения в показателите за функциониране на черния дроб
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Обрив, суха кожа	Чести Обрив, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Мускулни спазми Чести Миалгия, мускулно-скелетни болки	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Умора, астения, пирексия	Чести Умора, астения

[◊] Нежелани реакции, съобщавани като сериозни в клинични изпитвания с пациенти с НДММ, подложени на АТСК

* Важи единствено за сериозните нежелани лекарствени реакции

^ Вижте също точка 4.8 „Описание на избрани нежелани реакции“

[a] „Пневмония“ комбинирани НС, включва като термин следните предпочитани термини (ПТ): Бронхопневмония, лобарна пневмония, пневмония, причинена от Pneumocystis jiroveci, пневмония, причинена от Klebsiella, пневмония, причинена от Legionella, пневмония, причинена от Mycoplasmal, пневмококова пневмония, стрептококова пневмония, вирусна пневмония, белодробно нарушение, пневмонит

[b] „Сепсис“ комбинирани НС, включва като термин следните РТ: бактериален сепсис, пневмококов сепсис, септичен шок, стафилококов сепсис

[c] „Периферна невропатия“ комбинирани НС, включва като термин следните предпочитани термини (ПТ): Периферна невропатия, периферна сензорна невропатия, полиневропатия

[d] „Дълбока венозна тромбоза“ комбинирани НС, включва като термин следните ПТ: Дълбока венозна тромбоза, тромбоза, венозна тромбоза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблично обобщение за комбинирана терапия при мултиплен миелом

Таблицата по-долу е извлечена от данни, събрани при проучванията на мултиплен миелом с комбинирана терапия. Данните не са коригирани в съответствие с по-продължителното приложение в рамената на лечение, съдържащо леналидомид, продължаващо до прогресия на болестта спрямо сравнителната група в основните проучвания при мултиплен миелом (вж. точка 5.1).

Таблица 2. НЛР, съобщени в клинични проучвания с пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, дексаметазон или с мелфалан и преднизон

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР Степен 3-4/Честота**
Инфекции и инфестации	Много чести Пневмония◊,◊◊, инфекция на горните дихателни пътища◊, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции) ◊, назофарингит, фарингит, бронхит◊, ринит Чести Сепсис◊,◊◊, белодробна инфекция◊◊, инфекция на пикочните пътища◊◊, синузит◊	Чести Пневмония◊,◊◊, бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции) ◊, целулит◊, сепсис◊,◊◊, белодробна инфекция◊◊, бронхит◊, инфекция на дихателните пътища◊◊, инфекция на пикочните пътища◊◊, инфекциозен ентероколит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Нечести Базалноклетъчен карцином^,◊, сквамозноклетъчен рак на кожата^,◊,*	Чести Остра миелоидна левкемия◊, миелодиспластичен синдром^,◊, сквамозноклетъчен рак на кожата^,◊,** Нечести Остра левкемия от Т-клетъчен тип◊, базалноклетъчен карцином^,◊, синдром на туморен разпад
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести Неутропения^◊,◊◊, тромбоцитопения^◊,◊◊, анемия◊, хеморагично нарушение^, левкопения, лимфопения Чести Фебрилна неутропения^,◊, панцитопения◊ Нечести Хемолиза, автоимунна хемолитична анемия, хемолитична анемия	Много чести Неутропения^◊,◊◊, тромбоцитопения^◊,◊◊, анемия◊, левкопения, лимфопения Чести Фебрилна неутропения^,◊, панцитопения◊, хемолитична анемия Нечести Хиперкоагулация, коагулопатия
Нарушения на имунната система	Нечести Свръхчувствителност^	
Нарушения на ендокринната система	Чести Хипотиреоидизъм	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР Степен 3-4/Честота**
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Хипокалиемия◊,◊◊, хипергликемия, хипогликемия, хипокалциемия◊, хипонатриемия◊, дехидратация◊◊, понижен апетит◊◊, понижено тегло Чести Хипомагнезиемия, хиперурикемия, хиперкалциемия+	Чести Хипокалиемия◊,◊◊, хипергликемия, хипокалциемия◊, захарен диабет◊, хипофосфатемия, хипонатриемия◊, хиперурикемия, подагра, дехидратация◊◊, понижен апетит◊◊, понижено тегло
Психични нарушения	Много чести Депресия, безсъние Нечести Загуба на либидо	Чести Депресия, безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести Периферни невропатии◊◊ , парестезия, замаяност◊◊, тремор, промяна на вкуса, главоболие Чести Атаксия, нарушение на равновесието, синкоп◊◊, невралгия, дизестезия	Много чести Периферни невропатии◊◊ Чести Цереброваскуларен инцидент◊, замаяност◊◊, синкоп◊◊, невралгия Нечести Вътречерепен кръвоизлив^, преходна исхемична атака, церебрална исхемия
Нарушения на очите	Много чести Катаракта, замъглено зрение Чести Намалена острота на зрението	Чести Катаракта Нечести Слепота
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести Глухота (включително хипоакузия), тинитус	
Сърдечни нарушения	Чести Предсърдно мъждене◊,◊◊, брадикардия Нечести Аритмия, удължен QT-интервал, предсърдно трептене, вентрикуларни екстрасистоли	Чести Инфаркт на миокарда (включително остър)^,◊, предсърдно мъждене◊,◊◊, застойна сърдечна недостатъчност◊, тахикардия, сърдечна недостатъчност◊,◊◊, миокардна исхемия◊
Съдови нарушения	Много чести Венозни тромбоемболични събития^, предимно дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм^,◊,◊◊ , хипотония◊◊ Чести Хипертония, екхимоза^	Много чести Венозни тромбоемболични събития^, предимно дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм^,◊,◊◊ Чести Васкулит, хипотония◊◊, хипертония

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР Степен 3-4/Честота
		Нечести Исхемия, перфиерна исхемия, вътречерепна тромбоза на венозните синуси
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести Диспнея◊,◊◊, епистаксис^, кашлица Чести Дисфония	Чести Респираторен дистрес◊, диспнея◊,◊◊, плеврална болка◊◊, хипоксия◊◊
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Диария◊,◊◊, констипация◊, коремна болка◊◊, гадене, повръщане◊◊, диспепсия, сухота в устата, стоматит Чести Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт (включително ректален кръвоизлив, хемороиден кръвоизлив, кървене от пептични язви и кървене от венците)^,◊◊, дисфагия Нечести Колит, възпаление на сляпото черво	Чести Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт^,◊,◊◊, обструкция на тънките черва◊◊, диария◊◊, констипация◊, коремна болка◊◊, гадене, повръщане◊◊
Хепатобилиарни нарушения	Много чести Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза Чести Хепатоцелуларно увреждане◊◊, отклонения във функционалните чернодробни показатели◊, хипербилирубинемия Нечести Чернодробна недостатъчност^	Чести Холестаза◊, хепатотоксичност, хепатоцелуларно увреждане◊◊, повишена аланин аминотрансфераза, отклонения в показателите за функциониране на черния дроб◊ Нечести Чернодробна недостатъчност^
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Обриви◊◊, пруритус Чести Уртикария, хиперхидроза, суха кожа, хиперпигментация на кожата, екзема, еритема Нечести Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми◊◊, промяна в цвета на кожата, реакция на фоточувствителност	Чести Обриви◊◊ Нечести Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми◊◊
Нарушения на мускулно-скелетната	Много чести	Чести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР Степен 3-4/Честота
система и съединителната тъкан	Мускулна слабост◊◊, мускулни спазми, болка в костите◊, болка и дискомфорт на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан (включително болки в гърба◊,◊◊), болки в крайниците, миалгия, артралгия◊ Чести Оток на ставите	Слабост в мускулите◊◊, болка в костите◊, болка и дискомфорт на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан (включително болка в гърба◊,◊◊) Нечести Оток на ставите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести Бъбречна недостатъчност (включително и остра)◊,◊◊ Чести Хематурия^, задържане на урина, инконтиненция на урина Нечести Придобит синдром на Fanconi	Нечести Бъбречна тубулна некроза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести Еректилна дисфункция	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Умора◊,◊◊, оток (включително периферен оток), пирексия◊,◊◊, астения, грипоподобно заболяване (включително пирексия, кашлица, миалгия, мускулно-скелетна болка, главоболие и схващане) Чести Гръдна болка◊,◊◊, летаргия	Много чести Умора◊,◊◊ Чести Периферен оток, пирексия◊,◊◊, астения
Изследвания	Много чести Повишена алкална фосфатаза в кръвта Чести Повишен С-реактивен протеин	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести Падане, контузия^	

◊◊ Нежелани реакции, съобщавани като сериозни в клинични изпитвания при пациенти с НДММ, получавали леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон

^ Вижте също точка 4.8 „Описание на избрани нежелани реакции“

◊ Нежелани лекарствени реакции, съобщени като сериозни в клиничните изпитвания при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид в комбинация с дексаметазон или с мелфалан и преднизон

+ Касае само сериозни нежелани лекарствени реакции

* Съобщава се за сквамозноклетъчен рак на кожата в клиничните изпитвания при пациенти с [illegible] лекувани преди с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с контролите

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

** Съобщава се за сквамозноклетъчен рак на кожата в клиничните изпитвания при пациенти с новодиагностициран миелом, лекувани с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с контролите

Таблично обобщение от монотерапия

Таблицата по-долу се базира на данни, събрани по време на основните изпитвания по монотерапия за миелодиспластични синдроми.

Таблица 3. НЛР, съобщени в клинични изпитвания при пациенти с миелодиспластични синдроми, лекувани с леналидомид#

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР Степен 3-4/Честота**
Инфекции и инфестации	Много чести Пневмония, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции) ◊	Много чести Пневмония◊ Чести Пневмония, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции)◊, бронхит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести Тромбоцитопения^,◊, неутропения^,◊, левкопении, анемия◊	Много чести Тромбоцитопения^◊, неутропения^◊, левкопении, анемия◊ Чести Фебрилна неутропения^◊
Нарушения на ендокринната система	Много чести Хипотиреоидизъм	
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Понижен апетит Чести Свръхнатрупване на желязо, понижено тегло	Чести Хипергликемия◊, Понижен апетит
Психични нарушения		Чести Промени в настроението◊~
Нарушения на нервната система	Много чести Замаяност, главоболие Чести Парестезия	
Сърдечни нарушения		Чести Остър инфаркт на миокарда^◊, предсърдно мъждене◊, сърдечна недостатъчност◊
Съдови нарушения	Чести Хипертония, хематом	Чести Венозни тромбоемболични събития, предимно дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм^◊
Респираторни, гръдни и	Много чести Епистаксис^	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР Степен 3-4/Честота**
медиастинални нарушения		
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Диария◊, коремна болка (включително в горната част), гадене, повръщане, констипация Чести Сухота в устата, диспепсия	Чести Диария◊, гадене, зъбобол
Хепатобилиарни нарушения	Чести Отклонения в показателите за функциониране на черния дроб	Чести Отклонения в показателите за функциониране на черния дроб
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Обриви, суха кожа, пруритус	Чести Обриви, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Мускулни спазми, болка на мускулно-скелетната система (включително болка в гърба◊ и крайниците), артралгия, миалгия	Чести Болки в гърба◊
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Чести Бъбречна недостатъчност◊
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Умора, периферен оток, грипоподобно заболяване (включително пирексия, кашлица, миалгия, мускулно-скелетна болка, главоболие)	Чести Пирексия
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Чести Падане

^ Вижте също точка 4.8 „Описание на избрани нежелани реакции“

◊ Нежелани събития, съобщени като сериозни в клинични изпитвания на миелодиспластични синдроми

˜ Съобщават се промени в настроението като често сериозно нежелано събитие в проучването фаза III на миелодиспластични синдроми; не се съобщава като нежелано събитие от степен 3 или 4

Алгоритъм, приложен за включване в кратката характеристика на продукта (КХП): Всички НЛР, установени от алгоритъма по проучването фаза III, са включени в КХП за ЕС. Извършена е допълнителна проверка за честотата на тези НЛР, установени от алгоритъма на проучването фаза II и ако честотата им в проучването фаза II е по-висока, отколкото в проучването фаза III, събитието е включено в КХП за ЕС с честотата, с която е възникнало в проучването фаза II.

Алгоритъм, приложен при миелодиспластични синдроми:

Проучване фаза III на миелодиспластични синдроми (двойнозаслепена популация за безопасност, разлика между леналидомид 5/10 mg и плацебо по начална схема за прилагане, проявена при поне малко 2 пациенти)

- Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при ≥ 5% от пациентите на леналидомид, и най-малко 2% разлика в съотношението между леналидомид и плацебо
- Всички възникващи по време на лечението нежелани събития от степен 3 или 4 при ≥ 1% от пациентите на леналидомид и най-малко 1% разлика в съотношението между леналидомид и плацебо

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

о Всички възникващи по време на лечението сериозни нежелани събития при 1% от пациентите на леналидомид и най-малко 1% разлика в съотношението между леналидомид и плацебо

Проучване фаза II на миелодиспластични синдроми

о Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при ≥ 5% от лекуваните с леналидомид пациенти

о Всички възникващи по време на лечението нежелани събития от степен 3 или 4 при 1% от лекуваните с леналидомид пациенти

о Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при 1% от лекуваните с леналидомид пациенти

Таблица 4. НЛР, съобщени в клиничните изпитвания при пациенти с мантелноклетъчен лимфом, лекувани с леналидомид

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР Степен 3-4/Честота**
Инфекции и инфестации	Много чести Бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции) ◊, назофарингит, пневмония◊ Чести Синузит	Чести Бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции)◊, пневмония◊
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести Реакция на активиране на тумора	Чести Реакция на активиране на тумора, сквамозноклетъчен рак на кожата^◊, базалноклетъчен карцином^◊
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести Тромбоцитопения^, неутропения^◊, левкопения◊, анемия◊ Чести Фебрилна неутропения◊	Много чести Тромбоцитопения^, неутропения^◊, Анемия◊ Чести Фебрилна неутропения^◊, левкопения◊
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Намален апетит, намалено тегло, хипокалиемия Чести Дехидратация◊	Чести Дехидратация◊, хипонатриемия, хипокалциемия
Психични нарушения	Чести Безсъние	
Нарушения на нервната система	Чести Дисгеузия, главоболие, периферна невропатия	Чести Периферна сензорна невропатия, летаргия
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести Вертиго	
Сърдечни нарушения		Чести Миокарден инфаркт (вкл. остър)^◊, сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Чести Хипотония◊	Чести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР Степен 3-4/Честота
		Дълбока венозна тромбоза◊, белодробна емболия^◊, хипотония◊
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести Диспнея◊	Чести Диспнея◊
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Диария◊, гадене◊, повръщане◊, констипация Чести Коремна болка◊	Чести Диария◊, коремна болка◊, констипация
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Обриви (включително алергичен дерматит), пруритус Чести Нощно изпотяване, суха кожа	Чести Обриви
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Мускулни спазми, болки в гърба Чести Артралгия, болки в крайниците, слабост в мускулите◊	Чести Болки в гърба, слабост в мускулите◊, артралгия, болки в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Чести Бъбречна недостатъчност◊
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Умора, астения◊, периферен оток, грипоподобно заболяване (включително пирексия, кашлица) Чести Втрисане	Чести Пирексия◊, астения◊, умора

^ Вижте също точка 4.8 „Описание на избрани нежелани реакции“

◊ Нежелани събития, съобщени като сериозни в клинични изпитвания на мантелноклетъчен лимфом

Алгоритъм, приложен за мантелноклетъчен лимфом:

- Контролирано проучване фаза II на мантелноклетъчен лимфом
  - о Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при ≥ 5% от пациентите в рамото на леналидомид и най-малко 2% разлика в съотношението между рамото на леналидомид и контролното рамо
  - о Всички възникващи по време на лечението нежелани събития от степен 3 или 4 при ≥ 1% от пациентите в рамото на леналидомид и най-малко 1,0% разлика в съотношението между рамото на леналидомид и контролното рамо
  - о Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при ≥ 1% от пациентите в рамото на леналидомид и най-малко 1,0% разлика в съотношението между рамото на леналидомид и контролното рамо
- Проучване фаза II на мантелноклетъчен лимфом с едно рамо
  - о Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при ≥ 5% от пациентите
  - о Всички възникващи по време на лечението нежелани събития от степен 3 или 4, съобщени при 2 ма или повече пациенти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

о Всички възникващи по време на лечението сериозни нежелани събития, съобщени при 2-ма или повече пациенти

Резюме в табличен вид за комбинирана терапия при ФЛ

Следната таблица е съставена от данни, събрани по време на основните проучвания (NHL-007 и NHL-008), в които при пациенти с фоликуларен лимфом, е използван леналидомид в комбинация с ритуксимаб.

Таблица 5. НЛР, съобщени в клиничните изпитвания при пациенти с фоликуларен лимфом, лекувани с леналидомид в комбинация с ритуксимаб

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР от 3–4 степен/Честота**
Инфекции и инфестации	Много чести Инфекция на горните дихателни пътища Чести Пневмония◊, грип, бронхит, синузит, инфекция на пикочните пътища	Чести Пневмония◊, сепсис◊, белодробна инфекция, бронхит, гастроентерит, синузит, инфекция на пикочните пътища, целулит◊
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Много чести Активиране на тумора ^ Чести Сквамозноклетъчен карцином на кожата◊,^,+	Чести Базалноклетъчен карцином^,◊
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести Неутропения^,◊, анемия◊, тромбоцитопения^, левкопения** Лимфопения***	Много чести Неутропения^,◊ Чести Анемия◊, тромбоцитопения^, фебрилна неутропения◊, панцитопения, левкопения**, лимфопения***
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Понижен апетит, хипокалиемия Чести Хипофосфатемия, дехидратация	Чести Дехидратация, хиперкалциемия◊, хипокалиемия, хипофосфатемия, хиперурикемия
Психични нарушения	Чести Депресия, безсъние	
Нарушения на нервната система	Много чести Главоболие, замаяност Чести Периферна сензорна невропатия, промяна на вкуса	Чести Синкоп
Сърдечни нарушения	Нечести Аритмия◊	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Съдови нарушения	<u>Чести</u> Хипотония	<u>Чести</u> Белодробна емболия^,◊, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<u>Много чести</u> Диспнея◊, кашлица, <u>Чести</u> Орофарингеална болка, дисфония	<u>Чести</u> Диспнея◊
Стомашно-чревни нарушения	<u>Много чести</u> Коремна болка◊, диария, запек, гадене, повръщане, диспепсия <u>Чести</u> Болка в горната част на корема, стоматит, сухота в устата	<u>Чести</u> Коремна болка◊, диария, запек, стоматит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Много чести</u> Обрив*, пруритус <u>Чести</u> Суха кожа, нощно изпотяване, еритем	<u>Чести</u> Обрив*, пруритус
Нарушения на мускулноскелетната система и съединителната тъкан	<u>Много чести</u> Мускулни спазми, болка в гърба, артралгия <u>Чести</u> Болка в крайник, мускулна слабост, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата	<u>Чести</u> Мускулна слабост, болка във врата
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		<u>Чести</u> Остро бъбречно увреждане◊
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<u>Много чести</u> Пирексия, умора, астения, периферен оток <u>Чести</u> Неразположение, студени тръпки	<u>Чести</u> Умора, астения
Изследвания	<u>Много чести</u> Повишена аланин аминотрансфераза <u>Чести</u> Понижено тегло, повишен билирубин в кръвта	

^вж. точка 4.8 <u>Описание на избрани нежелани лекарствени реакции</u>

Алгоритъм, приложен за фоликуларен лимфом:

Контролирано изпитване фаза III :

- NHL-007 НЛР- Всички възникващи по време на лечението нежелани събития (НС) при ≥ 5,0% от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб и с най-малко 2,0% по-висока честота (%) в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо (Популация за безопасност)
- NHL-007 НЛР ст. 3/4 - Всички възникващи по време на лечението НС от степен 3 или степен 4 при най-малко 1,0% от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб и с най-малко 1,0% по-висока честота в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо (Популация за безопасност)
- NHL-007 Сериозни НЛР- Всички сериозни възникващи по време на лечението НС при най-малко 1,0% от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб и с най-малко 1,0% по-висока честота в рамото на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

леналидомид/ритуксимаб в сравнение с контролното рамо (Популация за безопасност) ФЛ изпитване фаза III с едно рамо:

- NHL-008 НЛР- Всички възникващи по време на лечението нежелани събития при ≥ 5,0% от пациентите
  - NHL-008 НЛР ст. 3/4 - Всички възникващи по време на лечението нежелани събития от степен 3/4, съобщавани при ≥ 1,0% от пациентите
  - NHL-008 Сериозни НЛР- Всички сериозни възникващи по време на лечението нежелани събития, съобщавани при ≥ 1,0% от пациентите

◊Нежелани събития, съобщени като сериозни при клинични изпитвания при фоликуларен лимфом

+ Касае само сериозни нежелани лекарствени реакции

* „Обрив“ включва ПТ обрив и макулопапулозен обрив

** „Левкопения“ включва ПТ левкопения и понижен брой на белите кръвни клетки

*** „Лимфопения“ включва ПТ лимфопения и понижен брой на лимфоцитите

Резюме в табличен вид на нежеланите реакции след пускането на пазара

Освен посочените по-горе нежелани реакции, проявени при основните клинични изпитвания, следната таблица е съставена от данни, получени след пускането на пазара.

Таблица 6. НЛР, съобщени от употребата след пускане на пазара при пациенти, лекувани с леналидомид

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР Степен 3-4/Честота**
Инфекции и инфестации	С неизвестна честота Вирусни инфекции, включително херпес зостер и реактивиране на вируса на хепатит В	С неизвестна честота Вирусни инфекции, включително херпес зостер и реактивиране на вируса на хепатит В
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Редки Синдром на туморен разпад
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота Придобита хемофилия	
Нарушения на имунната система	Редки Анафилактична реакция^ С неизвестна честота Отхвърляне на трансплантиран солиден орган	Редки Анафилактична реакция^
Нарушения на ендокринната система	Чести Хипертиреоидизъм	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести Белодробна хипертония	Редки Белодробна хипертония С неизвестна честота Интерстициален пневмонит
Стомашно-чревни нарушения		С неизвестна честота Панкреатит, стомашно-чревна перфорация (вкл. перфорация на дивертикул, на тънкото и дебелото черво)^

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР Степен 3-4/Честота**
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота Остра чернодробна недостатъчност^, токсичен хепатит^, цитолитичен хепатит^, холестатичен хепатит^, смесен цитолитичен/холестатичен хепатит^	С неизвестна честота Остра чернодробна недостатъчност^, Токсичен хепатит^
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Нечести Ангиоедем Редки Синдром на Stevens-Johnson^, токсична епидермална некролиза^ С неизвестна честота Левкоцитокластичен васкулит, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми^

^ Вижте също точка 4.8 „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Тератогенност
Леналидомид е структурно сходен на талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хората, което причинява тежки животозастрашаващи вродени малформации. При маймуни леналидомид причинява малформации, подобни на тези, описани за талидомид (вж.точка 4.6 и точка 5.3). Ако леналидомид се приема по време на бременност, при хората се очаква тератогенен ефект.

Неутропения и тромбоцитопения
Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които са били подложени на АТСК, лекувани с поддържащо лечение с леналидомид
Поддържащото лечение с леналидомид след АТСК се свързва с по-висока честота на неутропения степен 4 в сравнение с поддържащо приложение на плацебо (съответно 32,1% спрямо 26,7% (16,1% спрямо 1,8% след започване на поддържащо лечение) при CALGB 100104 и 16,4% спрямо 0,7% при IFM 2005-02). Свързани с лечението нежелани събития при неутропения, които водят до прекратяване на леналидомид, са докладвани съответно в 2,2% от пациентите в CALGB 100104 и 2,4% от пациентите в IFM 2005-02. Съобщена е неутропения 4 степен при подобни честоти в рамената с поддържаща терапия с леналидомид в сравнение с рамената с поддържаща терапия с плацебо в двете изпитвания (0,4% срещу 0,5% (0,4% срещу 0,5% след започването на поддържащата терапия) при CALGB 100104 и 0,3% срещу 0% съответно при IFM 2005-02).

Поддържащото лечение с леналидомид след АТСК се свързва с по-висока честота на тромбоцитопения степен 3 или 4 в сравнение с поддържащо приложение на плацебо (съответно 37,5% спрямо 30,3% (17,9% спрямо 4,1% след започване на поддържащо лечение) при CALGB 100104 и 13,0% спрямо 2,9% при IFM 2005-02).

Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, получаващи леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон
Неутропения степен 4 се наблюдава в рамото на RVd в по-малка степен, отколкото в сравнителното рамо на Rd (2,7% спрямо 5,9%) в проучването SWOG S0777. Фебрилна

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

неутропения степен 4 се съобщава със сходни честоти в рамото на RVd и рамото на Rd (0,0% спрямо 0,4%).

Тромбоцитопения степен 3 или 4 се наблюдава в рамото на RVd в по-висока степен, отколкото в сравнителното рамо на Rd (17,2 % спрямо 9,4%).

Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с дексаметазон

Комбинацията от леналидомид с дексаметазон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се асоциира с по-редки случаи на неутропения 4 степен (8,5% при Rd и Rd18 в сравнение с MPT (15%)). Наблюдавани са нечести епизоди на фебрилна неутропения 4 степен (0,6% при Rd и Rd18 в сравнение с 0,7% при MPT).

Комбинацията от леналидомид с дексаметазон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се асоциира с по-редки случаи на тромбоцитопения 3 и 4 степен (8,1% при Rd и Rd18) в сравнение с MPT (11,1%).

Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон

Комбинацията от леналидомид с мелфалан и преднизон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се асоциира с по-чести случаи на неутропения 4 степен (34,1% при MPR+R/MPR+p) в сравнение с MPp+p (7,8%). Наблюдавана е повишена честота на фебрилна неутропения от 4 степен (1,7% при MPR+R/MPR+p в сравнение с 0,0% при MPp+p).

Комбинацията от леналидомид с мелфалан и преднизон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се асоциира с по-чести случаи на тромбоцитопения 3 и 4 степен (40,4% при MPR+R/MPR+p) в сравнение с MPp+p (13,7%).

Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия

Комбинацията от леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се асоциира с по-чести случаи на неутропения 4 степен (5,1% при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с 0,6% при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон). Наблюдавани са нечести епизоди на фебрилна неутропения 4 степен (0,6% при пациенти, лекувани с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с 0,0% при пациенти, лекувани с плацебо/дексаметазон).

Комбинацията от леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се асоциира с по-чести случаи на тромбоцитопения 3 и 4 степен (съответно 9,9% и 1,4% при пациенти, лекувани с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с 2,3% и 0,0% при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон).

Пациенти с миелодиспластични синдроми

При пациентите с миелодиспластични синдроми леналидомид се свързва с по-висока честота на степен 3 или 4 неутропения (74,6% при пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 14,9% при пациентите на плацебо в проучването фаза III). Наблюдавани са епизоди на фебрилна неутропения 3 или 4 степен (2,2% при пациенти, лекувани с леналидомид, в сравнение с 0,0% при пациенти, лекувани с плацебо). Леналидомид се асоциира с по-чести случаи на тромбоцитопения 3 или 4 степен (37% при пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 1,5% при пациентите, лекувани с плацебо в проучването фаза III).

- Пациенти с мантелноклетъчен лимфом

При пациентите с мантелноклетъчен лимфом леналидомид се асоциира с по-висока честота на степен 3 или 4 неутропения (43,7% при пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 33,7% при пациентите в контролното рамо в проучването фаза II). Наблюдавани са епизоди на фебрилна неутропения 3 или 4 степен при 6,0% от пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 2,4% при пациентите в контролното рамо.

Пациенти с фоликуларен лимфом

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Комбинацията на леналидомид с ритуксимаб при фоликуларен лимфом се свързва с по-висока честота на неутропения от степен 3 или степен 4 (50,7% при пациентите, лекувани с леналидомид/ритуксимаб, в сравнение с 12,2% при пациентите, лекувани с плацебо/ритуксимаб). Всички случаи на неутропения от степен 3 или 4 са обратими посредством временно прекъсване или намаляване на дозата и/или поддържащо лечение с растежни фактори. Освен това фебрилна неутропения се наблюдава рядко (2,7% при пациентите, лекувани с леналидомид/ритуксимаб, в сравнение с 0,7% при пациентите, лекувани с плацебо/ритуксимаб).

Леналидомид в комбинация с ритуксимаб се свързва и с по-висока честота на тромбоцитопения от степен 3 или 4 (1,4% при пациентите, лекувани с леналидомид/ритуксимаб, в сравнение с 0% при пациентите, лекувани с плацебо/ритуксимаб).

Венозен тромбоемболизъм
Повишен риск от ДВТ и БЕ се свързва с употребата на комбинация от леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом и в по-малка степен при пациенти, лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон, или при пациенти с мултиплен миелом, миелодиспластични синдромии мантелноклетъчен лимфом, лекувани с монотерапия с леналидомид (вж. точка 4.5). Едновременното приемане на еритропоетични агенти или предхождаща анамнеза от ДВТ може също да увеличи тромботичния риск при тези пациенти.

Инфаркт на миокарда
Инфаркт на миокарда е съобщен при пациенти, получаващи леналидомид, най-вече при тези с известни рискови фактори.

Хеморагични нарушения
Хеморагичните нарушения са дадени под няколко системо-органни класове: Нарушения на кръвта и лимфната система; нарушения на нервната система (интракраниален кръвоизлив); респираторни, гръдни и медиастинални нарушения (епистаксис); стомашно-чревни нарушения (кървене от венците, хемороиден кръвоизлив, ректален кръвоизлив); нарушения на бъбреците и пикочните пътища (хематурия); наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции (контузии) и съдови нарушения (екхимоза).

Алергични реакции и тежки кожни реакции
Съобщават се случаи на алергични реакции , включително ангиоедем, анафилактична реакция и тежки кожни реакции, включително SJS, TEN и DRESS, при употребата на леналидомид. В литературата се съобщава за възможна кръстосана реакция между леналидомид и талидомид. . Пациенти с анамнеза за тежък обрив, свързан с лечение с талидомид, не трябва да получават леналидомид (вж. точка 4.4).

Втори първични злокачествени заболявания
*В клинични изпитвания на лекувани преди това пациенти с миелом с леналидомид/дексаметазон в сравнение с контролите, включващи главно базалноклетъчен или сквамозноклетъчен рак на кожата.

Остра миелоидна левкемия
Мултиплен миелом
Случаи на ОМЛ се наблюдават в клиничните изпитвания при новодиагностициран мултиплен миелом при пациенти, провеждащи лечение с леналидомид в комбинация с мелфалан, или непосредствено след ВДМ/АТСК (вж. точка 4.4). Това повишение не се наблюдава в клинични изпитвания на новодиагностициран мултиплен миелом при пациенти, приемащи леналидомид в комбинация с дексаметазон, в сравнение с талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон.

Миелодиспластични синдроми
Променливите на изходно ниво, включващи комплексна цитогенетика и мутация на [illegible] се свързват с прогресия до ОМЛ при пациенти, които са трансфузионнозависими и имат аномалията делеция 5q (вж. точка 4.4). Изчисленият 2-годишен кумулативен риск от прогресия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

до ОМЛ е 13,8% при пациенти с аномалията изолирана делеция 5q в сравнение със 17,3% при пациенти с делеция 5q и една допълнителна цитогенетична аномалия и 38,6% при пациенти с комплексен кариотип.

В post-hoc анализ на едно клинично изпитване с леналидомид при миелодиспластични синдроми, изчислената двугодишна честота на прогресия до ОМЛ е 27,5% при IHC-p53 положителни пациенти и 3,6% при IHC-p53 отрицателни пациенти (p = 0,0038). При IHC-p53 положителните пациенти се наблюдава по-ниска честота на прогресия до ОМЛ сред пациентите, които са постигнали отговор независимост от трансфузия (НТ) (11,1 %) в сравнение с непостигналите отговор (34,8 %).

Чернодробни нарушения
Съобщава се за следните нежелани реакции след пускането на пазара (с неизвестна честота): остра чернодробна недостатъчност и холестаза (и двете с потенциално фатален изход), токсичен хепатит, цитолитичен хепатит, смесен цитолитичен/холестатичен хепатит.

Рабдомиолиза
Наблюдавани са редки случаи на рабдомиолиза, някои от които при прилагане на леналидомид със статин.

Нарушения на щитовидната жлеза
Не са съобщавани случаи на хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм (вж. точка 4.4 „Нарушения на щитовидната жлеза“).

Реакция на активиране на тумора и тумор-лизис синдром
В проучването MCL-002 приблизително 10 % от лекуваните с леналидомид пациенти получават TFR в сравнение с 0 % в контролното рамо. Мнозинството от събитията възникват в цикъл 1, всички са оценени като свързани с лечението, а мнозинството от съобщенията са за степен 1 или 2. Пациентите с висок MIPI при поставяне на диагнозата или с туморна маса (най-малко една лезия, която е ≥ 7 cm в най-дългия диаметър) на изходното ниво могат да са в риск от TFR. В проучването MCL-002 TLS се съобщава при един пациент във всяко от двете рамена за лечение. В подкрепящото проучване MCL-001 приблизително 10 % от пациентите получават TFR; всички съобщения са за степен 1 или 2 по тежест и всички са оценени като свързани с лечението. Болшинството от събитията възникват в цикъл 1. Няма съобщения за TLS в проучването MCL-001 (вж. точка 4.4).

В проучването NHL-007 TFR се съобщава при 19/146 (13,0%) от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб спрямо 1/148 (0,7%) пациенти в рамото на плацебо/ритуксимаб. Повечето случаи на TFR (18 от 19), съобщени в рамото на леналидомид/ритуксимаб, възникват по време на първите два цикъла на лечение. Един пациент с ФЛ в рамото на леналидомид/ритуксимаб получава TFR събитие от степен 3 спрямо нито един пациент в рамото на плацебо/ритуксимаб. В проучването NHL-008 7/177 (4,0%) от пациентите с ФЛ получават TFR; (3 съобщения са степен 1 по тежест, а 4 съобщения са степен 2); като 1 съобщение се счита за сериозно.

В проучването NHL-007 TLS възниква при 2 пациенти с ФЛ (1,4%) в рамото на леналидомид/ритуксимаб и не възниква при нито един пациенти с ФЛ в рамото на плацебо/ритуксимаб; нито един от двамата пациенти не е имал събитие от степен 3 или 4. TLS възниква при 1 пациент с ФЛ (0,6%) в проучването NHL-008. Това единично събитие е определено като сериозна нежелана реакция от степен 3. В проучването NHL-007 нито един пациент не се налага да прекъсва терапията с леналидомид/ритуксимаб поради TFR или TLS.

Стомашно-чревни нарушения
По време на лечението с леналидомид се съобщава за стомашно-чревни перфорации. Стомашно-чревните перфорации могат да доведат до септични усложнения и могат да се асоциират с фатален изход.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява продължително наблюдение на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев" № 8, 1303 София, Тел.: +359 28903417 уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специфичен опит в лечението на предозиране на леналидомид при пациенти, въпреки че в проучвания за дозов диапазон някои пациенти са били експонирани до 150 mg, а при еднодозови проучвания някои пациенти са експонирани до 400 mg. Лимитиращата дозата токсичност в тези проучвания е била основно хематологична. В случай на предозиране се препоръчва поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други имуносупресанти. АТС код: L04AX04.

Механизъм на действие

Леналидомид се свързва директно с цереблон. Цереблон е компонент на кулин-RING E3 убиквитинлигазен ензимен комплекс, който включва свързващия увреда на дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК) белтък 1 (damage-binding protein 1, DDB1), кулин 4 (cullin 4, CUL4) и регулатора на кулините 1 (regulator of cullins 1, Roc1). В хемопоетични клетки леналидомид, свързвайки се с цереблон, привлича субстратните белтъци Aiolos и Ikaros, лимфоидни транскрипционни фактори; това води до тяхното убиквитиниране и последващо разграждане, което води до преки цитотоксични и имуномодулаторни ефекти.

По-специално леналидомид инхибира пролиферацията и повишава апоптозата на определени хемопоетични туморни клетки (включително плазмените ММ туморни клетки, туморните клетки на фоликуларен лимфом и тези с делеция на хромозома 5), засилва медиирания от Т клетките и естествените клетки убийци (NK) имунитет и повишава броя на NK, Т и NK Т клетките. При МДС с делеция 5q леналидомид селективно инхибира клона с аномалия, като повишава апоптозата на клетките с делеция 5q.

Комбинацията на леналидомид и ритуксимаб повишава антитяло-зависимата клетъчна цитотоксичност (ADCC) и директната апоптоза на туморните клетки на фоликуларния лимфом.

Механизмът на действие на леналидомид включва и допълнителни действия като антиангиогенни и проеритропоетични свойства. Леналидомид инхибира ангиогенезата чрез блокиране на миграцията и адхезията на ендотелните клетки и формирането на микросъдове, засилва продукцията на фетален хемоглобин от CD34+ хематопоетичните стволови клетки и инхибира продукцията на проинфламаторни цитокини (напр. TNF-α и IL-6) от моноцитите.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени в шест проучвания фаза III при новодиагностициран мултиплен миелом и в две проучвания фаза III при рецидивиращ рефрактерен мултиплен миелом, едно фаза III проучване и едно фаза II проучване при миелодиспластични синдроми, и едно фаза II при мантелноклетъчен лимфом, и едно фаза III плюс едно фаза IIIб проучване при иНХЛ, както е описано по-долу.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Новодиагностициран мултиплен миелом

Поддържаща терапия с леналидомид при пациенти, които са били подложени на АТСК

Ефикасността и безопасността на поддържащо лечение с леналидомид е оценена в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи фаза III, с 2 рамена, паралелногрупови, плацебо-контролирани проучвания: CALGB 100104 и IFM 2005-02.

CALGB 100104

Подходящи са пациенти на възраст между 18 и 70 години с активен ММ, налагащ лечение, и без предходна прогресия след начално лечение.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 в рамките на 90-100 дни след АТСК за поддържащо лечение или с леналидомид, или с плацебо. Поддържащата доза е 10 mg веднъж дневно в дни 1-28 в повтарящи се 28-дневни цикли (с повишаване до 15 mg веднъж дневно след 3 месеца при липса на ограничаваща дозата токсичност), като лечението продължава до прогресията на болестта.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е преживяемост без прогресия (ПБП) от рандомизирането до датата на прогресия или смърт, в зависимост от това кое се случи първо; в проучването не е било възможно да се оцени крайната точка за обща преживяемост. Общо 460 пациенти са били рандомизирани: 231 пациенти на леналидомид и 229 пациенти на плацебо. Демографските и свързаните с болестта характеристики са балансирани между двете рамена.

Проучването е разслепено след препоръка на комитета, наблюдаващ данните, след като е премината границата за предварително планирания междинен анализ на ПБП. След разслепяването на пациентите в групата на плацебо се разрешава да преминат на леналидомид преди прогресиране на болестта.

Резултатите за ПБП при разслепяването, след предварително планирания междинен анализ, при използване на гранична дата 17 декември 2009 г. (15,5 месеца проследяване), показват 62% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на леналидомид (HR = 0,38; 95% ДИ 0,27; 0,54; p < 0,001). Медианата на общата ПБП е 33,9 месеца (95% ДИ NE, NE) в рамото на леналидомид срещу 19,0 месеца (95% ДИ 16,2; 25,6) в рамото на плацебо.

Ползата по отношение на ПБП се наблюдава както в подгрупата пациенти с ПО, така и в подгрупата пациенти, които не постигат ПО.

В таблица 7 са представени резултатите за проучването с гранична дата 1 февруари 2016 г.

Таблица 7. Резюме на общите данни за ефикасност

	Леналидомид (N = 231)	Плацебо (N = 229)
ПБП, оценена от изследователя		
Медиана[a] на времето на ПБП, в месеци (95% ДИ)[b]	**56,9** (41,9, 71,7)	**29,4** (20,7, 35,5)
HR [95% ДИ][c]; p-стойност[d]	**0,61** (0,48, 0,76); < 0,001	
ПБП2[e]		
Медиана[a] на времето на ПБП2, в месеци (95% ДИ)[b]	**80,2** (63,3, 101,8)	**52,8** (41,3, 64,0)
HR [95% ДИ][c]; p-стойност[d]	**0,61** (0,48, 0,78); < 0,001	
Обща преживяемост		
Медиана[a] на времето на ОП, в месеци (95% ДИ)[b]	**111,0** (101,8, NE)	**84,2** (71,0, 102,7)
Честота на 8-годишна преживяемост, % (SE)	60,9 (3,78)	44,9 (3,98)
HR [95% ДИ][c]; p-стойност[d]	0,61 (0,46, 0,81); < 0,001	
Проследяване		
Медиана[f] (мин, макс), месеци: всички преживели пациенти	**81,9** (0,0, 119,8)	**81,0** (0,0, 119,8)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ДИ = доверителен интервал; HR = коефициент на риска; макс = максимум; мин = минимум; NE = не е определено; ОП = обща преживяемост; ПБП = преживяемост без прогресия;

[a] Медианата е на база определяне по Kaplan-Meier.

[b] 95% ДИ за медианата.

[c] На базата на модела на Cox за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с посочените рамена на лечение.

[d] p-стойността е на базата на нестратифициран log-rank тест на разликите в кривите на Kaplan-Meier между посочените рамена на лечение.

[e] Експлораторна крайна точка (ПБП2). Леналидомид, получен от участниците в рамото на плацебо, преминали към активно лечение след разслепяването, не се счита за лечение от втора линия.

[f] Медиана на проследяването след АТСК за всички преживели участници.

Граници за данните: 17 декември 2009 г. и 1 февруари 2016 г.

IFM 2005-02

Подходящи са пациенти на възраст < 65 години при диагностицирането, подложени на АТСК и постигнали поне стабилен терапевтичен отговор към момента на хематологично възстановяване. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 за поддържащо лечение или с леналидомид, или с плацебо (10 mg веднъж дневно в дни 1-28 на повтарящи се 28-дневни цикли с повишение до 15 mg веднъж дневно след 3 месеца при отсъствие на ограничаваща дозата токсичност) след 2 курса на консолидация с леналидомид (25 mg/ден, дни 1-21 от 28-дневен цикъл). Лечението е следвало да продължи до прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е ПБП от рандомизирането до датата на прогресия или смърт, в зависимост от това кое се случи първо; в проучването не е било възможно да се оцени крайната точка за обща преживяемост. Общо 614 пациенти са били рандомизирани: 307 пациенти на леналидомид и 307 пациенти на плацебо.

Проучването е разслепено след препоръка на комитета, наблюдаващ данните, след като е премината границата за предварително планирания междинен анализ на ПБП. След разслепяването на пациентите в групата на плацебо не се разрешава да преминат на терапия с леналидомид преди прогресиране на болестта. Рамото на леналидомид спира лечението, като проактивна мярка за безопасност, след като е установено нарушаване на баланса на ВПЗЗ (вж. точка 4.4).

Резултатите за ПБП при разслепяването, след предварително планирания междинен анализ, при използване на гранична дата 7 юли 2010 г. (31,4 месеца проследяване), показват 48% намаление на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на леналидомид (HR = 0,52; 95% ДИ 0,41; 0,66; p < 0,001). Медианата на общата ПБП е 40,1 месеца (95% ДИ 35,7, 42,4) в рамото на леналидомид срещу 22,8 месеца (95% ДИ 20,7; 27,4) в рамото на плацебо.

Ползата по отношение на ПБП се наблюдава както в подгрупата пациенти с ПО, така и в подгрупата пациенти, които не постигат ПО.

Актуализираната ПБП, при гранична дата 1 февруари 2016 г. (96,7 месеца проследяване) продължава да показва предимство по отношение на ПБП: HR = 0,57 (95% ДИ 0,47; 0,68; p < 0,001). Медианата на общата ПБП е 44,4 месеца (39,6% 52,0) в рамото на леналидомид срещу 23,8 месеца (95% ДИ 21,2; 27,3) в рамото на плацебо. За ПБП2, наблюдаваният HR е 0,80 (95% ДИ 0,66; 0,98; p = 0,026) за леналидомид спрямо плацебо. Медианата на общата ПБП2 е 69,9 месеца (95% ДИ 58,1, 80,0) в рамото на леналидомид срещу 58,4 месеца (95% ДИ 51,1; 65,0) в рамото на плацебо. За ОП, наблюдаваният HR е 0,90: (95% ДИ 0,72; 1,13; p = 0,355) за леналидомид спрямо плацебо. Медианата на времето на общата преживяемост е 105,9 месеца (95% ДИ 88,8, NE) в рамото на леналидомид срещу 88,1 месеца (95% ДИ 80,7; 108,4) в рамото на плацебо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон при пациенти, които не са подходящи за трансплантация на стволови клетки

Проучването SWOG S0777 оценява добавянето на бортезомиб към основа от леналидомид и дексаметазон като начално лечение, последвано от продължително приложение на Rd до прогресия на заболяването, при пациенти с нелекуван до момента мултиплен миелом, които или не са подходящи за трансплантация, или са подходящи за трансплантация, без да се предвижда непосредствена трансплантация.

Пациентите в рамото на леналидомид, бортезомиб и дексаметазон (RVd) получават леналидомид 25 mg/ден перорално в дните 1-14, интравенозно бортезомиб 1,3 mg/m^2 в дните 1, 4, 8 и 11 и дексаметазон 20 mg/ден перорално в дните 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12 от повтарящи се 21-дневни цикли в продължение на максимум осем 21-дневни цикъла (24 седмици). Пациентите в рамото на леналидомид и дексаметазон (Rd) получават леналидомид 25 mg/ден перорално в дните 1-21 и дексаметазон 40 mg/ден перорално в дните 1, 8, 15 и 22 от повтарящи се 28-дневни цикли в продължение на максимум шест 28-дневни цикъла (24 седмици). Пациентите и в двете рамена продължават да приемат Rd: леналидомид 25 mg/ден перорално в дните 1-21 и дексаметазон 40 mg/ден перорално в дните 1, 8, 15 и 22 от повтарящи се 28-дневни цикли. Лечението продължава до прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е преживяемост без прогресия (ПБП). Общо 523 пациенти са включени в проучването, като 263 пациенти са рандомизирани на RVd и 260 пациенти са рандомизирани на Rd. Демографските характеристики и свързаните със заболяването характеристики на изходното ниво са добре балансирани между рамената.

Резултатите за ПБП, оценени от IRAC по времето на първичния анализ при дата на заключване на данните 5 ноември 2015 г. (50,6 месеца проследяване), показват 24% понижение на риска от прогресия на заболяването или смърт в полза на RVd (HR = 0,76; 95% ДИ 0,61; 0,94; p = 0,010). Медианата на общата ПБП е 42,5 месеца (95% ДИ 34,0; 54,8) в рамото на RVd спрямо 29,9 месеца (95% ДИ 25,6; 38,2) в рамото на Rd. Ползата се наблюдава независимо дали пациентите са подходящи или не за трансплантация на стволови клетки.

Резултатите от проучването при дата на заключване на данните 1 декември 2016 г., където медианата на времето за проследяване на всички преживели пациенти е 69,0 месеца, са дадени в Таблица 8. Ползата с предимство за RVd се наблюдава независимо дали пациентите са подходящи или не за трансплантация на стволови клетки.

Таблица 8. Резюме на общите данни за ефикасност

	Начално лечение	
	RVd (3-седмични цикли x 8) (N = 263)	**Rd (4-седмични цикли x 6) (N = 260)**
ПБП, оценена от IRAC (месеци)		
Медиана[a] на времето на ПБП, месеци (95% ДИ)[b]	**41,7** (33,1; 51,5)	**29,7** (24,2; 37,8)
HR [95% ДИ][c]; p-стойност[d]	**0,76** (0,62; 0,94); 0,010	
Обща преживяемост (месеци)		
Медиана[a] на времето на ОП, месеци (95% ДИ)[b]	**89,1** (76,1; NE)	**67,2** (58,4; 90,8)
HR [95% ДИ][c]; p-стойност[d]	**0,72** (0,56; 0,94); 0,013	
Отговор– n (%)		
Общ отговор: ПО, МДЧО или ЧО	199 (75,7)	170 (65,4)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

≥ МДЧО	153 (58,2)	83 (31,9)
Проследяване (месеци)		
Медиана[c] (мин, макс): всички пациенти	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

ДИ = доверителен интервал; HR = коефициент на риск; макс = максимум; мин = минимум; NE = не може да се определи; ОП = обща преживяемост; ПБП = преживяемост без прогресия;

[a] Медианата се базира върху изчисление по Kaplan-Meier.

[b] Двустранен 95% ДИ за медианата на времето.

[c] На базата на нестратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с групите за лечение (RVd:Rd).

[d] p-стойността е на базата на нестратифициран логаритмичен рангов тест.

[e] Медианата на проследяването е изчислена от датата на рандомизацията

Дата на заключване на данните = 1 декември 2016 г.

Актуализираните резултати за ОП при дата на заключване на данните 1 май 2018 г. (84,2 месеца медиана на проследяване за преживелите пациенти) продължават да показват предимство при ОП в полза на RVd: HR = 0,73 (95% ДИ 0,57; 0,94; p = 0,014). Делът на живите пациенти след 7 години е 54,7% в рамото на RVd спрямо 44,7% в рамото на Rd.

<u>Леналидомид в комбинация с дексаметазон при пациенти, които не са подходящи за трансплантация на стволови клетки</u>

Безопасността и ефикасността на леналидомид са оценени в едно многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза III (MM-020), с 3 рамена, при пациенти, които са поне на 65-годишна възраст или по-възрастни или, ако са по-млади от 65-годишна възраст, не са кандидати за трансплантация на стволови клетки, тъй като са отказали да се подложат на трансплантация на стволови клетки или трансплантация на стволови клетки не е възможна за пациента поради финансова или друга причина. Проучването (MM-020) сравнява леналидомид и дексаметазон (Rd), давани за 2 различни по продължителност периода от време (т.е. до прогресиращо заболяване [Рамо на Rd] или до осемнадесет 28-дневни цикъла [72 седмици, Рамо на Rd18]), с мелфалан, преднизон и талидомид (MPT) за максимум от дванадесет 42-дневни цикъла (72 седмици). Пациентите са рандомизирани (1:1:1) в 1 от 3-те рамена за лечение. Пациентите са стратифицирани при рандомизирането по възраст (≤ 75 спрямо > 75 години), стадий (ISS стадии I и II спрямо стадий III) и по страна.

Пациентите в раменета на Rd и Rd18 са приемали леналидомид 25 mg веднъж дневно в дни от 1-ви до 21-ви от 28-дневните цикли в съответствие с рамото по протокола. Дексаметазон 40 mg е прилаган веднъж дневно на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-и ден от повтарящите се 28-дневни цикли. Началната доза и схемата за Rd и Rd18 са адаптирани в съответствие с възрастта и бъбречната функция (вж. точка 4.2). Пациентите > 75 години получават доза дексаметазон 20 mg веднъж дневно на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-и ден от повтарящите се 28-дневни цикли. Всички пациенти получават профилактично антикоагулация (нискомолекулен хепарин, варфарин, хепарин, ниска доза аспирин) по време на проучването.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е преживяемост без прогресия (ПБП). Общо 1623 пациенти са включени в проучването, като 535 пациенти са рандомизирани на Rd, 541 пациенти са рандомизирани на Rd18 и 547 пациенти са рандомизирани на MPT.
Демографските и свързаните с болестта изходни характеристики на пациентите са добре балансирани между трите рамена. Общо взето, участниците в проучването имат заболяване в напреднал стадий: от общата популация в проучването 41% имат ISS стадий III, 9% имат тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клиърънс [CLcr] < 30 ml/min). Средната възраст на пациентите е 73 години в трите рамена.

В Таблица 9 са представени резултатите от проучването при един актуализиран анализ на ПБП, ПБП2 и общата преживяемост (ОП) с гранична дата 3 март 2014 г., където медианата на времето за проследяване на всички преживели пациенти е 45,5 месеца:

Таблица 9. Резюме на общите данни за ефикасност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
ПБП, оценена от изследователя – (месеци)			
Медиана[a] на времето на ПБП, в месеци (95% ДИ)[b]	26,0 (20,7, 29,7)	21,0 (19,7, 22,4)	21,9 (19,8, 23,9)
HR [95% ДИ][c]; p-стойност[d]			
Rd спр. MPT	0,69 (0,59, 0,80); < 0,001		
Rd спр. Rd18	0,71 (0,61, 0,83); < 0,001		
Rd18 спр. MPT	0,99 (0,86, 1,14); 0,866		
ПБП2[e] – (месеци)			
Медиана[a] на времето на ПБП2, в месеци (95% ДИ)[b]	42,9 (38,1, 47,4)	40,0 (36,2, 44,2)	35,0 (30,4, 37,8)
HR [95% ДИ][c]; p-стойност[d]			
Rd спр. MPT	0,74 (0,63, 0,86); < 0,001		
Rd спр. Rd18	0,92 (0,78, 1,08); 0,316		
Rd18 спр. MPT	0,80 (0,69, 0,93); 0,004		
Обща преживяемост (месеци)			
Медиана[a] на времето на ОП, в месеци (95% ДИ)[b]	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2, 52,0)
HR [95% ДИ][c]; p-стойност[d]			
Rd спр. MPT	0,75 (0,62, 0,90); 0,002		
Rd спр. Rd18	0,91 (0,75, 1,09); 0,305		
Rd18 спр. MPT	0,83 (0,69, 0,99); 0,034		
Проследяване (месеци)			
Медиана[f] (мин, макс): всички пациенти	40,8 (0,0, 65,9)	40,1 (0,4, 65,7)	38,7 (0,0, 64,2)
Отговор на миелома[g] n (%)			
ПО	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
МДЧО	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
ЧО	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Общ отговор: ПО, МДЧО или ЧО	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Продължителност на отговора (месеци)[h]			
Медиана[a] (95% ДИ)[b]	35,0 (27,9, 43,4)	22,1 (20,3, 24,0)	22,3 (20,2, 24,9)

АМТ = антимиеломна терапия; ДИ = доверителен интервал; ПО = пълен отговор; d = ниска доза дексаметазон; HR = коефициент на риска; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = мелфалан; max = максимум; min = минимум; NE = не може да бъде изчислено; ОП = обща преживяемост; P = преднизон; ПБП = преживяемост без прогресия; ЧО = частичен отговор; R = леналидомид; Rd = Rd, даван до документиране на прогресиращо заболяване; Rd18 = Rd, даван за 18 цикъла; СГ=стандартна грешка; T = талидомид; МДЧО = много добър частичен отговор; спр = спрямо.

[a] Медианата е на база определяне по Kaplan-Meier.

[b] 95% ДИ за медианата.

[c] На базата на модела на Cox за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с посочените рамена на лечение.

[d] p-стойността е на базата на нестратифициран log-rank тест на разликите в кривите на Kaplan-Meier между посочените рамена на лечение.

[e] Експлораторна крайна точка (ПБП2)

[f] Медианата е универиатната статистика без корекции за цензуриране.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

[g] Най-добрата дадена оценка на отговора по време на фазата на лечение от проучването (за дефиниции на всяка категория отговори, Дата за заключване на данните – 24 май 2013 г.).
[h] Дата за заключване на данните – 24 май 2013 г.

Леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон, последвани от поддържаща терапия, при пациенти, които не са подходящи за трансплантация

Безопасността и ефикасността на леналидомид са оценени в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване фаза III с 3 рамена (MM-015) при пациенти, които са на 65 години или по-възрастни и имат серумен креатинин < 2,5 mg/dL. Проучването сравнява леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон (MPR) със или без поддържаща терапия с леналидомид до прогресия на заболяването с тази с мелфалан и преднизон за максимум 9 цикъла. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 в едно от 3-те рамена за лечение. Пациентите са стратифицирани при рандомизирането по възраст (≤ 75 спрямо > 75 години) и стадий (ISS стадии I и II спрямо стадий III).

Това проучване изследва приложението на комбинирана терапия от MPR (мелфалан 0,18 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящите се 28-дневни цикли; преднизон 2 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящите се 28-дневни цикли и леналидомид 10 mg/ден перорално на 1-ви до 21-ви ден от повтарящите се 28-дневни цикли) като въвеждаща терапия за максимум 9 цикъла. Пациентите, които завършат 9 цикъла или които не са в състояние да завършат комбинираната терапия поради непоносимост, са лекувани с монотерапия с леналидомид както следва: 10 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящите се 28-дневни цикли до прогресия на заболяването.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е преживяемост без прогресия (ПБП). Общо 459 пациенти са включени в проучването, като 152 пациенти са рандомизирани на MPR+R, 153 пациенти са рандомизирани на MPR+p и 154 пациенти са рандомизирани на MPp+p. Демографските данни и свързаните със заболяването изходни характеристики на пациентите са добре балансирани и в 3-те рамена; за отбелязване е, че приблизително 50% от пациентите, включени във всяко рамо, имат следните характеристики; ISS стадий III и креатининов клирънс < 60 mL/min. Средната възраст на пациентите е 71 години в рамената MPR+R и MPR+p и 72 в рамото MPp+p.

В Таблица 10 са представени резултатите от проучването при един актуализиран анализ на ПБП, ПБП2 и общата преживяемост (ОП) с гранична дата април 2013 г., където медианата на времето за проследяване на всички преживели пациенти е 62,4 месеца:

Таблица 10. Резюме на общите данни за ефикасност

	MPR+R (N = 152)	**MPR+p (N = 153)**	**MPp +p (N = 154)**
ПБП, оценена от изследователя – (месеци)			
Медиана[a] на времето на ПБП, в месеци (95% ДИ)	27,4 (21,3, 35,0)	14,3 (13,2, 15,7)	13,1 (12,0, 14,8)
HR [95% ДИ]; p-стойност			
MPR+R спр MPp+p	0,37 (0,27, 0,50); < 0,001		
MPR+R спр MPR+p	0,47 (0,35, 0,65); < 0,001		
MPR+p спр MPp +p	0,78 (0,60, 1,01); 0,059		
ПБП2 – (месеци) [¤]			
Медиана[a] на времето на ПБП2, в месеци (95% ДИ)	39,7 (29,2, 48,4)	27,8 (23,1, 33,1)	28,0 (24,3, 33,5)
HR [95% ДИ]; p-стойност			
MPR+R спр MPp+p	0,70 (0,54, 0,92); 0,009		
MPR+R спр MPR+p	0,77 (0,59, 1,02); 0,065		

MPR+p спр MPp +p	0,92 (0,71, 1,19); 0,051		
Обща преживяемост (месеци)			
Медиана[a] на времето на ОП, в месеци (95% ДИ)	55,9 (49,1, 67,5)	51,9 (43,1, 60,6)	53,9 (47,3, 64,2)
HR [95% ДИ]; p-стойност			
MPR+R спр MPp+p	0,95 (0,70, 1,29); 0,736		
MPR+R спр MPR+p	0,88 (0,65, 1,20); 0,43		
MPR+p спр MPp +p	1,07 (0,79, 1,45); 0,67		
Проследяване (месеци)			
Медиана (мин, макс): всички пациенти	48,4 (0,8, 73,8)	46,3 (0,5, 71,9)	50,4 (0,5, 73,3)
Отговор на миелома, оценен от изследователя n (%)			
ПО	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
ЧО	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Стабилно заболяване (СЗ)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Отговорът не може да бъде оценен (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Продължителност на отговора, оценена от изследователя (ПО + ЧО) – (месеци)			
Медиана[a] (95% ДИ)	26,5 (19,4, 35,8)	12,4 (11,2, 13,9)	12,0 (9,4, 14,5)

ДИ = доверителен интервал; ПО = пълен отговор; HR = коефициент на риска; M = мелфалан; NE = не може да бъде изчислено; ОП = обща преживяемост; p = плацебо; P = преднизон; ПЗ = прогресиращо заболяване; ЧО = частичен отговор; R = леналидомид; СЗ = стабилно заболяване; МДЧО = много добър частичен отговор.

[a] Медианата е на база определяне по Kaplan-Meier

[b] ПБП2 (експлораторна крайна точка) е дефинирана за всички пациенти (ITT), като времето от рандомизацията до началото на 3-та линия антимиеломна терапия (АМТ) или смърт за всички рандомизирани пациенти

Подкрепящи проучвания на новодиагностициран мултиплен миелом

Открито, рандомизирано, многоцентрово, фаза III проучване (ECOG E4A03) е проведено при 445 пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом; 222 пациенти са рандомизирани в рамото на леналидомид/ниска доза дексаметазон, а 223 са рандомизирани в рамото на леналидомид/стандартна доза дексаметазон.

Пациентите, рандомизирани на леналидомид/стандартна доза дексаметазон, получават леналидомид 25 mg/ден на 1-ви до 21-ви ден на всеки 28 дни, плюс дексаметазон 40 mg/ден 1-ви до 4-ти, 9-ти до 12-ти и 17-ти до 20-ти ден на всеки 28 дни за първите четири цикъла.

Пациентите, рандомизирани на леналидомид/стандартна доза дексаметазон, получават леналидомид 25 mg/ден на 1-ви до 21-ви ден на всеки 28 дни, плюс ниска доза дексаметазон 40 mg/ден 1-ви, 8-ми до 15-ти и 22-ри ден на всеки 28 дни за първите четири цикъла. В групата на леналидомид/ниска доза дексаметазон 20 пациенти (9,1%) претърпяват поне едно прекъсване на дозата в сравнение с 65 пациенти (29,3%) в рамото на леналидомид/стандартна доза дексаметазон.

В един post-hoc анализ се наблюдава по-ниска смъртност при рамото на леналидомид/ниска доза дексаметазон от 6,8% (15/220) в сравнение с рамото на леналидомид/стандартна доза дексаметазон от 19,3% (43/223) сред групата пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом с медиана на проследяването до максимум 72,3 седмици.

При по-дълго проследяване обаче разликата в общата преживяемост в полза на леналидомид/ниска доза дексаметазон има тенденция към понижение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Мултиплен миелом с поне една предхождаща терапия

Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани и с контрол на паралелните групи проучвания от фаза III (MM-009 и MM-010) на терапия с леналидомид плюс дексаметазон срещу дексаметазон, прилаган самостоятелно, при пациенти с мултиплен миелом с предходно лечение. От 353 пациенти, които са получавали леналидомид/дексаметазон в проучванията MM-009 и MM-010, 45,6% са на 65 години или повече. От изследваните 704 пациенти в проучванията MM-009 и MM-010 44,6% са на 65 години или повече.

В двете проучвания пациентите от групата на леналидомид/дексаметазон (лен/декс) приемат 25 mg леналидомид перорално веднъж дневно в дните 1 до 21 и съответна капсула с плацебо веднъж дневно в дните 22 до 28 от всеки 28-дневен цикъл. Пациентите в групата на плацебо/дексаметазон (плацебо/декс) са приемали по 1 капсула плацебо в дните 1 до 28 от всеки 28-дневен цикъл. Пациентите в двете лечебни групи са приемали 40 mg дексаметазон перорално веднъж дневно в дните 1 до 4, 9 до 12 и 17 до 20 от всеки 28-дневен цикъл от първите 4 цикъла на терапията. Дозата дексаметазон е била намалена до 40 mg перорално веднъж дневно в дните 1 до 4 от всеки 28-дневен цикъл след първите 4 цикъла от терапията. В двете проучвания лечението е следвало да продължи до прогресия на заболяването. В двете проучвания е било позволено адаптиране на дозата в зависимост от клиничните и лабораторни резултати.

Първичната крайна точка за ефикасност в двете проучвания е времето до прогресия (ВДП). Общо 353 пациенти са оценени в проучването MM-009; 177 в групата на лен/декс и 176 в групата на плацебо/декс и общо 351 пациенти са оценени в проучването MM-010; 176 в групата на лен/декс и 175 в групата на плацебо/декс.

В двете проучвания изходните демографски и свързаните със заболяването характеристики са сравними между групите на лен/декс и на плацебо/декс. Медианата на възрастта и за двете популации пациенти е 63 години при сравнимо съотношение на мъже и жени. Функционалният статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), както и броят и видът на предварителните терапии, са сравними между двете групи.

Предварително планираните междинни анализи и на двете проучвания показват, че лечението с лен/декс е статистически значимо по-добро ($p < 0,00001$) от това само с дексаметазон по отношение на първичната крайна точка за ефикасност ВДП (медиана на продължителност на периода на проследяване 98,0 седмици). Делът на случаите с пълен отговор и общ отговор в групата на лечение с лен/декс също е бил значително по-висок в сравнение с групата на плацебо/декс и при двете проучвания. Впоследствие резултатите от тези анализи водят до прекратяване на двойно-слепия протокол и за двете проучвания, за да може пациентите от групата на плацебо/декс да получат лечение с комбинацията лен/декс.

Извършен е анализ на ефикасността в разширен период на проследяване с медиана на периода на проследяване 130,7 седмици. Таблица 11 обобщава резултатите от анализите на ефикасността в периода на проследяване – сборни проучвания MM-009 и MM-010.

В този сборен анализ на разширения период на проследяване медианата на ВДП е 60,1 седмици (95% ДИ: 44,3; 73,1) при пациенти, лекувани с лен/декс (N = 353), срещу 20,1 седмици (95%, ДИ: 17,7; 20,3) при пациенти, лекувани с плацебо/декс (N = 351). Медианата на общата преживяемост без прогресия е 48,1 седмици (95% ДИ: 36,4, 62,1) при пациенти, лекувани с лен/декс срещу 20,0 седмици (95% ДИ 16,1; 20,1) при пациенти, лекувани с плацебо/декс. Медианата на продължителността на лечението е 44,0 седмици (мин. 0,1, макс. 254,9) за лен/декс и 23,1 седмици (мин. 0,3, макс. 238,1) за плацебо/декс. Дяловете на пациенти с пълен отговор (ПО), частичен отговор (ЧО), както и на тези с общ отговор (ПО+ЧО) в групата на лен/декс остават значимо по-големи в сравнение с тези в рамото на плацебо/декс и при двете проучвания. Медианата на общата преживяемост в анализа на разширения период на проследяване при сборните проучвания е 164,3 седмици (95 % ДИ: 145,1; 192,6) при пациенти, лекувани с лен/декс, срещу 136,4 седмици (95 % ДИ: 113,1; 161,7) при пациенти, лекувани

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

плацебо/декс. Въпреки факта, че 170 от 351 пациенти, рандомизирани за лечение с плацебо/декс, са получавали леналидомид след прогресията на заболяването или след прекратяване на двойно-слепия протокол, сборният анализ на общата преживяемост е показал статистически значимо предимство при преживяемостта при групата на лен/декс в сравнение с тази на плацебо/декс (КР = 0,833, 95% ДИ = (0,687; 1,009), p = 0,045).

Таблица 11. Обобщение на резултатите от анализите на ефикасността към крайния срок на разширения период на проследяване – сборни проучвания MM-009 и MM-010 (гранични дати съответно 23 юли 2008 г. и 2 март 2008 г.)

Крайна точка	**лен/декс (N = 353)**	**плацебо/декс (N = 351)**	
Време до събитието			**HR (95% ДИ); p-стойност** [a]
Време до прогресия Медиана (95% ДИ), седмици	60,1 (44,3, 73,1)	20,1 (17,7, 20,3)	0,350 (0,287, 0,426), p < 0,001
Преживяемост без прогресия Медиана (95% ДИ), седмици	48,1 (36,4, 62,1)	20,0 (16,1, 20,1)	0,393 (0,326, 0,473), p < 0,001
Обща преживяемост Медиана (95% ДИ), седмици Честота на 1-годишна обща преживяемост	164,3 (145,1, 192,6) 82%	136,4 (113,1, 161,7) 75%	0,833 (0,687, 1,009) p = 0,045
Дял на отговорите			**Съотношение на шансовете (95% ДИ), p-стойност** [b]
Общ отговор (n, %)	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 (3,97, 7,71); p < 0,001
Пълен отговор (n, %)	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 (3,13, 11,80); p < 0,001

a: Двустранен long-rank тест, сравняващ кривите на преживяемост между групите на лечение.
b: Двустранен коригиран за продължителност хи квадрат тест.

<u>Миелодиспластични синдроми</u>
Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени при пациенти с трансфузионно-зависима анемия, дължаща се на миелодиспластични синдроми с малък или среден (ниво 1) риск, свързани с цитогенетичната аномалия делеция 5q, със или без други цитогенетични аномалии, в две основни проучвания: многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 с 3 рамена на две дози перорален леналидомид (10 mg и 5 mg) спрямо плацебо (MDS-004) и многоцентрово, открито проучване фаза 2 на леналидомид (10 mg) с едно рамо (MDS-003).

Представените по-долу резултати се отнасят до intent-to-treat популацията, проучена в MDS-003 и MDS-004; отделно са показани и резултатите за субпопулацията с изолирана делеция 5q.

В проучването MDS-004, в което 205 пациенти са поравно рандомизирани да получават леналидомид 10 mg, 5 mg или плацебо, основният анализ на ефикасността се състои в сравнение на честотата на отговор при независимост от трансфузия в рамената на 10 mg и 5 mg леналидомид спрямо рамото на плацебо (двойнозаслепена фаза от 16 до 52 седмици и открита фаза до общо 156 седмици). Лечението на пациентите, при които няма доказателство за поне малък еритроиден отговор след 16 седмици, е прекратено. Пациентите, при които има доказателство за поне малък еритроиден отговор, са могли да продължат терапията до еритроиден релапс, прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. На пациентите, които първоначално са получавали плацебо или 5 mg леналидомид и не са постигнали поне малък еритроиден отговор след 16 седмици лечение, е позволено да преминат от плацебо или 5 mg леналидомид или да продължат лечението с леналидомид с по-висока доза (от 5 mg на 10 mg).
При проучване MDS-003, при което 148 пациенти получават леналидомид в доза 10 mg, основният анализ на ефикасността се състои от оценка на ефикасността на лечението с леналидомид за постигане на хематопоетично подобрение при пациенти с миелодиспластични синдроми с малък или среден (ниво 1) риск.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 12. Обобщение на резултатите за ефикасност – проучвания MDS-004 (двойнозаслепена фаза) и MDS-003, популация intent-to-treat

	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg† N = 69	**5 mg†† N = 69**	**Placebo* N = 67**	**10 mg N = 148**
Независимост от трансфузия (≥ 182 дни) #	38 (55.1%)	24 (34.8%)	4 (6.0%)	86 (58.1%)
Независимост от трансфузия (≥ 56 дни) #	42 (60.9%)	33 (47.8%)	5 (7.5%)	97 (65.5%)
Медиана на времето до независимост от трансфузия (седмици)	4.6	4.1	0.3	4.1
Медиана на продължителността на независимост от трансфузия (седмици)	НД∞	НД	НД	114.4
Медиана на увеличението на, g/dL	6.4	5.3	2.6	5.6

† Пациенти, лекувани с леналидомид 10 mg в 21 дни от 28-дневните цикли
†† Пациенти, лекувани с леналидомид 5 mg в 28 дни от 28-дневните цикли
* Мнозинството от пациентите на плацебо прекратяват двойнозаслепеното лечение поради липса на ефикасност след 16 седмици лечение преди да навлязат в откритата фаза
#Свързано с увеличение на Hgb ≥ 1 g/dl
∞ Недостигната (т.е. медианата не е достигната)

В MDS-004 значимо по-голяма част от пациентите с миелодиспластични синдроми достигат първичната крайна точка на независимост от трансфузия (>182 дни) при леналидомид 10 mg в сравнение с плацебо (55,1 % спрямо 6,0 %). Сред 47-те пациенти с цитогенетичната аномалия изолирана делеция 5q, лекувани с леналидомид 10 mg, 27 пациенти (57,4 %) постигат независимост от трансфузия на червени кръвни клетки.

Медианата на времето до независимост от трансфузия при рамото на леналидомид 10 mg е 4,6 седмици. Медианата на продължителността на независимост от трансфузия не е достигната при никое от раменета за лечение, но трябва да надвишава 2 години за пациентите, лекувани с леналидомид. Медианата на увеличението на хемоглобина (Hgb) от изходно ниво при рамото на 10 mg е 6,4 g/dl.

Допълнителните крайни точки на проучването включват цитогенетичен отговор (в рамото на 10 mg големи и малки отговори се наблюдават съответно при 30,0 % и 24,0 % от пациентите), оценка на свързаното със здравето качество на живот (Health Related Quality of Life, HRQoL) и прогресия до остра миелоидна левкемия. Резултатите от цитогенетичния отговор и от HRQoL са съвместими с данните от първичната крайна точка и в полза на лечението с леналидомид в сравнение с плацебо.
В MDS-003 голяма част от пациентите с миелодиспластични синдроми постигат независимост от трансфузия (>182 дни) при леналидомид 10 mg (58,1 %). Медианата на времето до независимост от трансфузия е 4,1 седмици. Медианата на продължителността на независимост от трансфузия е 114,4 седмици. Медианата на увеличението на хемоглобина (Hgb) е 5,6 g/dl. Големи и малки цитогенетични отговори се наблюдават съответно при 40,9 % и 30,7 % от пациентите.

Голяма част от пациентите, включени в MDS-003 (72,9 %) и MDS-004 (52,7 %), са получавали преди това стимулиращи еритропоезата средства.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Мантелноклетъчен лимфом
Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени при пациенти с мантелноклетъчен лимфом в многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 2, спрямо единствено средство по избор на изследователя при пациенти, които са рефрактерни на своята последна схема или са имали рецидив един до три пъти (проучване MCL-002).
Включени са пациенти, които са на най-малко 18 годишна възраст с хистологично доказан мантелноклетъчен лимфом и CT-измеримо заболяване. От пациентите се изисква да са получавали подходящо предишно лечение с най-малко една предишна схема на комбинирана химиотерапия. Освен това, пациентите трябва да са били неподходящи за интензивна химиотерапия и/или трансплантация в момента на включване в проучването. Пациентите са рандомизирани 2:1 на леналидомид или в контролното рамо. Избраното от изследователя лечение е определено преди рандомизацията и се състои от монотерапия или с хлорамбуцил, цитарабин, ритуксимаб, флударабин или гемцитабин.

Леналидомид е прилаган перорално 25 mg веднъж дневно за първите 21 дни (от ден 1- до 21 ден) от повтарящи се 28-дневни цикли до прогресия или неприемлива токсичност. Пациентите с умерена степен на бъбречна недостатъчност е трябвало да получат по-ниска начална доза леналидомид 10 mg дневно по същия график.

Изходните демографски характеристики са били сравними между рамото на леналидомид и контролното рамо. Медианата на възрастта и за двете популации пациенти е 68,5 години при сравнимо съотношение на мъже и жени. Статусът по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status), както и броят на предварителните терапии са сравними между двете групи.

Първичната точка за ефикасност в проучване MCL-002 е преживяемост без прогресия (ПБП).

Резултатите за ефикасност за популацията Intent-to-Treat (ITT) са оценени от Независима комисия за оценка (Independent Review Committee, IRC) и са представени в Таблица 13 по-долу.

Таблица 13. Обобщение на резултатите за ефикасност – проучване MCL-002, популация intent-to-treat

	Рамо на леналидомид N = 170	**Контролно рамо N = 84**
ПБП		
ПБП, медиана[a] [95% ДИ][b] (седмици)	37,6 [24,0 – 52,6]	22,7 [15,9 – 30,1]
Секвентен КР [95% ДИ][c]	0,61 [0,44 – 0,84]	
Секвентен log-rank тест, p-стойност[c]	0,004	
Отговор[a], n (%)		
Пълен отговор (ПО)	8 (4,7)	0 (0,0)
Частичен отговор (ЧО)	60 (35,3)	9 (10,7)
Стабилно заболяване (СЗ)[b]	50 (29,4)	44 (52,4)
Прогресиращо заболяване (ПЗ)	34 (20,0)	26 (31,0)
Неизвършено/липсващо	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (ПО, ПОн, ЧО), n (%) [95% ДИ][c]	68 (40,0) [32,58 – 47,78]	9 (10,7)[d] [5,02 – 19,37]
p-стойност[e]	< 0,001	
CRR (ПО, ПОн), n (%) [95% ДИ][c]	8 (4,7) [2,05 – 9,06]	0 (0,0) [0,00 – 4,30]
p-стойност[e]	0,043	
Продължителност на отговора, медиана[a] [95% ДИ] (седмици)	69,6 [41,1 – 86,7]	[15,9 – 80,9]
Обща преживяемост		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

КР [95% ДИ][c] Log-rank тест, p-стойност	0,89 [0,62 – 1,28] 0,520

ДИ = доверителен интервал; CRR = процент на пълен отговор; ПО= пълен отговор; ПОн = пълен отговор непотвърден; DMC =Комитет за наблюдение на данните; ITT = intent-to-treat; КР = коефициент на риска; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Международен прогностичен индекс за мантелноклетъчен лимфом; NA = неприложимо; ORR = степен на общ отговор; ПЗ= прогресиращо заболяване; ПБП = преживяемост без прогресия ; ЧО = частичен отговор; SCT = Трансплантация на стволови клетки; СЗ = стабилно заболяване; SE = стандартна грешка.

[a] Медианата е на база определяне по Kaplan-Meier.

[b] Диапазонът е изчислен като 95 % ДИ около медианата на времето на преживяемост.

[c] Средната стойност и медианата са унивариатните статистики без корекции за отстраняване.

[d] Стратификационните променливи включват време от диагностицирането до първата доза (< 3 години и ≥ 3 години), време от последната системна антилимфомна терапия до първата доза (< 6 месеца и ≥ 6 месеца), предшестваща SCT (да или не) и MIPI на изходното ниво (нисък, среден и висок риск).

[e] Секвентният анализ е базиран върху статистическата средно претеглена стойност на log-rank тест с използване на нестратифицирания log-rank тест за увеличаване на размера на извадката и нестратифицирания log-rank тест от първичния анализ. Претеглените стойности се базират върху наблюдаваните събития по времето на третата среща на DMC и върху разликата между наблюдаваните и очакваните събития по времето на първичния анализ. Представени са асоциирания секвентен КР и съответния 95 % ДИ.

В проучване MCL-002 в ITT популацията има като цяло явно увеличение на случаите на смърт в рамките на 20 седмици в рамото на леналидомид 22/170 (13 %) спрямо 6/84 (7 %) в контролното рамо. При пациентите с висок туморен товар съответните цифри са 16/81 (20 %) и 2/28 (7 %) (вж. точка 4.4).

Фоликуларен лимфом

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Ефикасността и безопасността на леналидомид в комбинация с ритуксимаб спрямо ритуксимаб плюс плацебо са оценени при пациенти с рецидивирал/рефрактерен иНХЛ, включващ ФЛ, в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване фаза III (CC-5013-NHL007 [AUGMENT]).

Общо 358 пациенти на възраст най-малко 18 години с хистологично потвърден МЗЛ или ФЛ степен 1, 2 или 3а (CD20+ чрез флоуцитометрия или хистохимия), оценени от изследователя или локален патолог, са рандомизирани в съотношение 1:1. Пациентите са лекувани преди това с най-малко една предишна системна химиотерапия, имунотерапия или химиоимунотерапия.

Леналидомид 20 mg е прилаган перорално веднъж дневно през първите 21 дни от повтарящи се 28-дневни цикли в продължение на 12 цикъла или до неприемлива токсичност. Дозата ритуксимаб е 375 mg/m^2 всяка седмица в цикъл 1 (дни 1, 8, 15 и 22) и в ден 1 от всеки 28-дневен цикъл от цикъл 2 до 5. Всички изчисления на дозата ритуксимаб са на базата на телесната повърхност (ТП) на пациента, като е използвано действителното тегло на пациента.

Демографските и свързаните със заболяването характеристики на изходното ниво са подобни при двете групи за лечение.

Първичната цел на проучването е да се сравни ефикасността на леналидомид в комбинация с ритуксимаб спрямо ритуксимаб плюс плацебо при пациенти с рецидивирал/рефрактерен ФЛ степен 1, 2 или 3а или МЗЛ. Определянето на ефикасността се основава на ПБП като първична крайна точка, оценена от IRC според критериите на Международната работна група (International Working Group, IWG) 2007, но без позитронно-емисионна томография (ПЕТ).

Вторичните цели на проучването са да се сравни безопасността на леналидомид в комбинация с ритуксимаб спрямо ритуксимаб плюс плацебо. Допълнителните вторични цели са да се сравни ефикасността на ритуксимаб плюс леналидомид спрямо ритуксимаб плюс плацебо, като се използват следните други параметри за ефикасност: степен на общ отговор (overall

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

response rate, ORR), пълен отговор (ПО) и продължителност на отговора (duration of response, DoR) от IWG 2007 без PET и ОП.

Резултатите от общата популация, включително ФЛ и МЗЛ, показват, че при медиана на проследяване 28,3 месеца първичната крайна точка ПБП в проучването се достига с коефициент на риск (HR) (95% доверителен интервал [CI]) 0,45 (0,33;0,61) p-стойност < 0,0001. Резултатите за ефикасност от популацията с фоликуларен лимфом са дадени в Таблица 14.

Таблица 14. Резюме на данните за ефикасност за фоликуларен лимфом– Проучване CC-5013-NHL-007

	ФЛ (N = 295)	
	Леналидомид и ритуксимаб (N = 147)	Плацебо и ритуксимаб (N = 148)
Преживяемост без прогресия (ПБП) (Правила за цензориране на ЕМА)		
Медиана на ПБП[a] (95% ДИ) (месеци)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% ДИ]	0,40 (0,29; 0,55)[b]	
p-стойност	< 0,0001 [c]	
Обективен отговор[d] (ПО +ЧО), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % ДИ[f]	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Пълен отговор[d], n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % ДИ[f]	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Продължителност на отговора[d] (медиана) (месеци) 95% ДИ [a]	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Обща преживяемост[d,e] (ОП)		
Честота на ОП на 5 години, n (%) 95% ДИ	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95% ДИ]	0,49 (0,28; 0,85) [b]	
Проследяване		
Медиана на продължителността на проследяването (min, max) (месеци)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

[a] Медиана, изчислена от анализ по Kaplan-Meier

[b] Коефициентът на риска и неговият доверителен интервал са изчислени по нестратифицирания модел на Cox с пропорционалните рискове.

[c] P-стойност от log-rank теста

[d] Вторичните и експлораторните крайни точки не са α-контролирани

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

[c] С медиана на проследяване от 66,14 месеца има 19 смъртни случая в R^2 рамото и 38 смъртни случая в контролното рамо.
[f] Точен доверителен интервал за биномно разпределение.

Фоликуларен лимфом при пациенти, рефрактерни на ритуксимаб

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Общо 232 пациенти на възраст най-малко 18 години с хистологично потвърден ФЛ (степен 1, 2, 3a или МЗЛ), оценени от изследователя или локален патолог, са включени в първоначалния период на лечение с 12 цикъла леналидомид плюс ритуксимаб. Пациентите, които постигат ПО/ПОн, ЧО или СЗ до края на периода на индукционно лечение, са рандомизирани да се включат в периода на поддържащо лечение. Всички включени пациенти трябва преди това да са били лекувани с най-малко една системна антилимфомна терапия. За разлика от проучването NHL-007 проучването NHL-008 включва пациенти, които са рефрактерни на ритуксимаб (без отговор или с рецидив в рамките на 6 месеца след лечението с ритуксимаб или които са рефрактерни и на ритуксимаб, и на химиотерапия).

В периода на индукционното лечение леналидомид 20 mg е прилаган в дните 1-21 от повтарящи се 28-дневни цикли в продължение на 12 цикъла до неприемлива токсичност или до оттегляне на съгласието, или прогресия на заболяването. Дозата ритуксимаб е 375 mg/m^2 всяка седмица в цикъл 1 (дни 1, 8, 15 и 22) и в ден 1 на всеки следващ 28-дневен цикъл (цикли 3, 5, 7, 9 и 11) до 12 цикъла терапия. Всички изчисления на дозата ритуксимаб са на базата на телесната повърхност (ТП) и действителното тегло на пациента.

Представените данни са на базата на междинен анализ, фокусиран върху периода на индукционно лечение с едно рамо. Ефикасността е определена на базата на ORR според най-добрия отговор, като за първична крайна точка е използвана модификация на критериите за отговор на Международната работна група (International Working Group Response Criteria, IWGRC) 1999. Вторичната цел е да се оценят други параметри за ефикасност като DoR.

Таблица 15. Резюме на общите данни за ефикасност (период на индукционно лечение) – Проучване CC-5013-NHL-008

	Всички пациенти			Пациенти с ФЛ		
	Общо N=187 [a]	Рефрактерни на ритуксимаб: Да N=77	Рефрактерни на ритуксимаб: Не N=110	Общо N=148	Рефрактерни на ритуксимаб: Да N=60	Рефрактерни на ритуксимаб: Не N=88
ORR, n (%) (ПО+ПОн+ЧО)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (ПО+ПОн)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Брой постигнали отговор	**N=127**	**N=45**	**N=82**	**N=104**	**N=35**	**N=69**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

% пациенти с ПнО [b] ≥ 6 месеца (95% ДИ) [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)**
% пациенти с ПнО [b] ≥ 12 месеца (95% ДИ) [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)**

ДИ = доверителен интервал; ПнО = продължителност на отговора; ФЛ = фоликуларен лимфом

[a] Популацията за първичен анализ за това проучване е популацията, за която може да се оцени ефикасността на индукционното лечение.

[b] Продължителността на отговора се дефинира като времето (месеци) от първоначалния отговор (най-малко ЧО) до документирана прогресия на заболяването или смърт, което настъпи първо.

[c] Статистика, получена по метода на Kaplan-Meier. 95% ДИ се базира на формулата Greenwood.

Бележки: Анализът е извършен само за пациенти, които получават ЧО или по-добър след датата на първата доза от индукционното лечение и преди всякакво лечение през поддържащия период и всякаква последваща антилимфомна терапия през индукционния период. Процентът се базира върху общия брой респондери.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата (EMA) е взела решение за продукт-специфично освобождаване на леналидомид, което се отнася за всички подгрупи на педиатричната популация за неоплазми на зрели В клетки (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Леналидомид има асиметричен въглероден атом и затова може да съществува в оптично-активните форми S(-) и R(+). Леналидомид се произвежда като рацемична смес. Леналидомид обикновено е по-добре разтворим в органични разтворители, но показва най-голяма разтворимост в 0,1N HCl буфер.

Абсорбция

Леналидомид се абсорбира бързо след перорален прием при здрави доброволци на гладно, с достигане на максимална плазмена концентрация между 0,5 и 2 часа след прилагане на дозата. При пациенти, както и при здрави доброволци, максималната концентрация (C_{max}) и площта под кривата концентрация-време (AUC) нарастват пропорционално с повишаване на дозата. Многократните дози не причиняват изразена кумулация на лекарствения продукт. Относителните експозиции на S- и R-енантиомерите на леналидомид в плазмата са съответно около 56% и 44%.

Едновременното приложение с храна с високо съдържание на мазнини и калории при здрави доброволци намалява степента на абсорбция, което води до приблизително 20% намаление в площта под кривата концентрация-време (AUC) и 50% намаление на C_{max} в плазмата. В основните регистрационни изпитвания при мултиплен миелом и миелодиспластични синдроми за установяване на ефикасността и безопасността на леналидомид обаче лекарственият продукт е прилаган без оглед на приема на храна. Следователно леналидомид може да се прилага със или без храна.

Популационните фармакокинетични анализи показват, че степента на перорална абсорбция на леналидомид е подобна при пациентите с ММ, МДС и МКЛ.

Разпространение

In vitro свързването на (^{14}C)-леналидомид към плазмени протеини е ниско със средна стойност на свързване към плазмени протеини 23% и 29% съответно при пациенти с мултиплен миелом и при здрави доброволци.

Леналидомид се съдържа в човешката сперма (< 0,01% от дозата) след прилагане на здрави и лекарственият продукт е неоткриваем в спермата на здрав участник 3 дни след спиране на веществото (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Биотрансформация и елиминиране

Резултатите от провеждани *in vitro* проучвания на метаболизма при хора показват, че леналидомид не се метаболизира чрез цитохром P450 ензимите, което предполага, че е малко вероятно едновременното приложение на леналидомид с лекарствени продукти, инхибиращи цитохром P450 ензимите, да доведе до метаболитни лекарствени взаимодействия при хора. *In vitro* проучвания показват, че леналидомид няма инхибиращ ефект върху CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A или UGT1A1. Следователно няма вероятност леналидомид да причини някакви клинично значими лекарствени взаимодействия, когато се прилага едновременно със субстрати на тези ензими.

In vitro проучванията показват, че леналидомид не е субстрат на човешкия протеин на резистентност към рак на гърдата (BCRP), транспортерите MRP1, MRP2 или MRP3 на протеина, свързан с мултилекарствената резистентност (MRP), транспортерите на органични аниони (OAT) OAT1 и OAT3, транспортиращия органични аниони полипептид 1B1 (OATP1B1), транспортерите на органични катиони (OCT) OCT1 и OCT2, мултилекарствен и токсин екструдиращ протеин (MATE) MATE1 и нови транспортери на органични катиони (OCTN) OCTN1 и OCTN2.

In vitro проучвания показват, че леналидомид няма инхибиращ ефект върху експортната помпа за жлъчни соли при хората (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 и OCT2.

Голямо количество леналидомид се елиминира чрез екскреция с урината. Делът на бъбречна екскреция от общия клирънс при индивиди с нормална бъбречна функция е 90%, като 4% от леналидомид се елиминира чрез фецеса.

Леналидомид се метаболизира слабо, като 82% от дозата се екскретира непроменена в урината. Хидроксиленалидомид и N-ацетилленалидомид представляват респективно 4,59% и 1,83% от екскретираната доза. Бъбречният клирънс на леналидомид надвишава степента на гломерулна филтрация и следователно се секретира активно поне в известна степен.

При дози от 5 до 25 mg/ден плазменият полуживот е приблизително 3 часа при здрави доброволци и варира от 3 до 5 часа при пациенти с мултиплен миелом или миелодиспластични синдроми.

Старческа възраст

Не са провеждани специални клинични проучвания за оценка на фармакокинетиката на леналидомид при хора в старческа възраст. Популационните фармакокинетични анализи включват пациенти на възраст в диапазона от 39 до 85 години и показват, че възрастта не повлиява клирънса на леналидомид (експозицията в плазмата). Тъй като е по-вероятно пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, трябва внимателно да се подбира дозата и би било разумно да се следи бъбречната функция.

Бъбречно увреждане

Проучена е фармакокинетиката на леналидомид при пациенти с бъбречно увреждане поради доброкачествени заболявания. В това проучване се използват два метода за класифициране на бъбречната функция: креатининов клирънс на урината, измерен в рамките на 24 часа, и креатининов клирънс, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault. Резултатите показват, че с намаляването на бъбречната функция (< 50 ml/min) тоталният клирънс на леналидомид намалява пропорционално, което води до повишаване на AUC. AUC се повишава приблизително 2,5, 4 и 5 пъти съответно при пациенти с умерено бъбречно увреждане, тежко бъбречно увреждане и терминална бъбречна недостатъчност, в сравнение със съвместима група пациенти с нормална бъбречна функция и пациенти с леко бъбречно увреждане. Полуживотът на леналидомид се повишава от около 3,5 часа при пациенти с креатининов клирънс [illegible] mL/min до над 9 часа при пациенти с намалена бъбречна функция < 50 mL/min.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Бъбречното увреждане обаче не променя пероралната абсорбция на леналидомид. C_{max} е сходна при здрави индивиди и при пациенти с бъбречно увреждане. Приблизително 30% от лекарствения продукт в организма се отстраняват по време на една 4-часова диализна сесия. Препоръчителните адаптирания на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция са описани в точка 4.2.

Чернодробно увреждане
Популационните фармакокинетични анализи включват пациенти с леко чернодробно увреждане (N = 16, общ билирубин > 1 до ≤ 1,5 x ULN или AST > ULN) и показват, че възрастта не влияе на клирънса на леналидомид (експозицията в плазмата). Няма налични данни за пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

Други присъщи фактори
Популационните фармакокинетични анализи показват, че телесното тегло (33-135 kg), полът, расата и вида на злокачествените хематологични заболявания (ММ, МДС или МКЛ) нямат клинично значим ефект върху клирънса на леналидомид при възрастни пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проведено е проучване на ембриофеталното развитие при маймуни, на които е прилаган леналидомид в дози от 0,5 до 4 mg/kg/ден. Резултатите от това проучване показват, че леналидомид е предизвикал външни малформации, включително неотворен анус и малформации на горните и долните крайници (изкривена, скъсена, малформирана, усукана и/или отсъстваща част на крайниците, олиго- и/или полидактилия) при потомството на женски маймуни, които са получавали активното вещество по време на бременността.

При отделни фетуси са наблюдавани също различни висцерални ефекти (промяна в цвета, червени петна по различни органи, малка безцветна маса над атрио-вентрикуларната клапа, малък жлъчен мехур, малформация на диафрагмата).

Леналидомид има потенциал за остра токсичност; минималните летални дози след перорално приложение са > 2000 mg/kg/ден при гризачи. Многократното перорално приложение на 75, 150 и 300 mg/kg/ден при плъхове за 26 седмици е довело до обратимо, свързано с лечението повишаване на минерализацията в бъбречното легенче и при трите дози, особено изразено при женски плъхове. Приема се, че нивото, при което не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции (NOAEL – no observed adverse effect level) е под 75 mg/kg/ден и е около 25 пъти по-високо от ежедневната експозиция при хора, въз основа на сравняване на AUC. Многократното перорално приложение на 4 и 6 mg/kg/ден при маймуни за период до 20 седмици е довело до смъртност и значителна токсичност (изразена загуба на тегло, намален брой еритроцити, левкоцити и тромбоцити, мултиорганни кръвоизливи, възпаление на стомашно-чревния тракт, атрофия на лимфоидната тъкан и костния мозък). Многократното перорално приложение на 1 и 2 mg/kg/ден при маймуни до 1 година е довело до обратими промени в клетъчните характеристики на костния мозък, леко понижаване на съотношението миелоидни/еритроидни клетки и атрофия на тимуса. Лека супресия на броя на левкоцитите е наблюдавана при доза 1 mg/kg/ден, съответстваща на приблизително същата доза при хора, базирано на сравнения на AUC.

При *in vitro* (бактериални мутации, човешки лимфоцити, лимфом при мишки, трансформация на ембрионални клетки от златисти хамстери) и in vivo (микронуклеарен тест при плъхове) проучвания на мутагеността не са открити ефекти, свързани с лекарствения продукт, нито на генно, нито на хромозомно ниво. Не са провеждани проучвания за карциногенност на леналидомид.

Преди са провеждани проучвания за токсичност върху развитието при зайци. В тези проучвания леналидомид е прилаган перорално в дози от 3, 10 и 20 mg/kg/ден при зайци. Наблюдавана е липса на средния дял на белия дроб при дози от 10 и 20 mg/kg/ден със зависимост от дозата, както и промяна на положението на бъбреците при дози от 20 mg/kg/ден.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Въпреки че това е наблюдавано при токсични за майката нива, те може да се дължат на директен ефект. Също така са наблюдавани вариации в меките тъкани и скелета на фетусите при дози от 10 и 20 mg/kg/ден.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо
Лактоза
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата
Леналидомид Зентива 5 mg твърди капсули
Брилянтно синьо FCF (E133)
Червен железен оксид
Жълт железен оксид
Титанов диоксид
Желатин

Леналидомид Зентива 10 mg твърди капсули
Черен железен оксид
Жълт железен оксид
Титанов диоксид
Желатин

Леналидомид Зентива 25 mg твърди капсули
Титанов диоксид
Желатин

Печатно мастило
Шеллак
Пропилен гликол
Силен разтвор на амоняк
Черен железен оксид
Калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Картонена кутия, съдържаща PVC/ACLAR/Al блистери с по 7 капсули.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Леналидомид Зентива 5 mg твърди капсули
Опаковки от 7 или 21 капсули. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Леналидомид Зентива 10 mg /25 mg твърди капсули.
Опаковка от 21 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да бъдат отваряни или да се чупят. Ако прах от леналидомид влезе в контакт с кожата, измийте кожата незабавно и обилно със сапун и вода. Ако леналидомид влезе в контакт с лигавиците, изплакнете обилно с вода.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулата. След това ръкавиците трябва да се свалят внимателно, за да се предотврати експозиция на кожата, да се поставят в полиетиленова торбичка „с цип“ и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. После ръцете трябва да се измият добре със сапун и вода. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва работят с блистера или капсулата (вж. точка 4.4).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер:
5 mg 20180155
10 mg 20180156
25 mg 20180160

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

Дата на първо разрешаване: 26.06.2018
Дата на последно подновяване: 07.02.2023

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
08.03.2024 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *