ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20190267/65/166/167/168/169/170
Разрешение №
BG/MA/MP - 72003-9/ 19-05-2026
Одобрение № /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Леналидомид Гриндекс 2,5 mg твърди капсули
Леналидомид Гриндекс 5 mg твърди капсули
Леналидомид Гриндекс 7,5 mg твърди капсули
Леналидомид Гриндекс 10 mg твърди капсули
Леналидомид Гриндекс 15 mg твърди капсули
Леналидомид Гриндекс 20 mg твърди капсули
Леналидомид Гриндекс 25 mg твърди капсули

Lenalidomide Grindeks 2.5 mg hard capsules
Lenalidomide Grindeks 5 mg hard capsules
Lenalidomide Grindeks 7.5 mg hard capsules
Lenalidomide Grindeks 10 mg hard capsules
Lenalidomide Grindeks 15 mg hard capsules
Lenalidomide Grindeks 20 mg hard capsules
Lenalidomide Grindeks 25 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Леналидомид Гриндекс 2,5 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа леналидомид амониев хлорид, съответстващ на 2,5 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка капсула съдържа 20 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

Леналидомид Гриндекс 5 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа леналидомид амониев хлорид, съответстващ на 5 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка капсула съдържа 39 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

Леналидомид Гриндекс 7,5 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа леналидомид амониев хлорид, съответстващ на 7,5 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка капсула съдържа 59 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

Леналидомид Гриндекс 10 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа леналидомид амониев хлорид, съответстващ на 10 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка капсула съдържа 79 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

Леналидомид Гриндекс 15 mg твърди капсули

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Всяка капсула съдържа леналидомид амониев хлорид, съответстващ на 15 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка капсула съдържа 118 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

Леналидомид Гриндекс 20 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа леналидомид амониев хлорид, съответстващ на 20 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка капсула съдържа 157 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

Леналидомид Гриндекс 25 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа леналидомид амониев хлорид, съответстващ на 25 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка капсула съдържа 197 mg лактоза (под формата на безводна лактоза).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Леналидомид Гриндекс 2,5 mg твърди капсули
Светлозелени/бели капсули, с размер 4, 14,3 mm и с надпис "L2.5", с бял или почти бял прах.

Леналидомид Гриндекс 5 mg твърди капсули
Бели капсули, с размер 4, 14,3 mm и с надпис "L5", с бял или почти бял прах.

Леналидомид Гриндекс 7,5 mg твърди капсули
Бледожълти/бели капсули с размер 3, 15,9 mm и с надпис "L7.5", с бял или почти бял прах.

Леналидомид Гриндекс 10 mg твърди капсули
Светлозелени/бледожълти капсули с размер 2, 18,0 mm и с надпис "L10" mg, с бял или почти бял прах.

Леналидомид Гриндекс 15 mg твърди капсули
Синьо/бели капсули с размер 1, 19,4 mm и с надпис "L15", с бял или почти бял прах.

Леналидомид Гриндекс 20 mg твърди капсули
Светлозелени/сини капсули с размер 0, 21,7 mm и с надпис "L20", с бял или почти бял прах.

Леналидомид Гриндекс 25 mg твърди капсули
Бели капсули с размер 0, 21,7 mm и с надпис "L25", с бял или почти бял прах.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

Миелодиспластични синдроми
Леналидомид Гриндекс като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с трансфузионно-зависима анемия, дължаща се на миелодиспластични синдроми с нисък или среден риск-1, свързани с цитогенетична аномалия изолирана делеция 5q, когато други терапевтични възможности са недостатъчни или неподходящи.

Мантелноклетъчен лимфом
Леналидомид Гриндекс 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 Гриндекс 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 Гриндекс 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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	Неприложимо

[a] Редуцирането на дозата и на двата продукта може да се управлява независимо.

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до < 25 x 10^9/l	Спрете приложението на леналидомид за останалата част от цикъла[a]
Обратно покачване до ≥ 50 x 10^9/l	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	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 1 x 10^9/l, когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато са наблюдавани зависими от дозата хематологични токсични ефекти, различни от неутропения	Продължете лечението с леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под < 0.5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l	Продължете лечението с 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.

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 $\geq 1,5 \times 10^9$/l с брой тромбоцити $\geq 100 \times 10^9$/l в началото на нов цикъл).

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

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

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

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

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до $< 30 \times 10^9$/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 50 \times 10^9$/l	Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под 30×10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до $\geq 50 \times 10^9$/l	Продължете приема на леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) - неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Първи спад до < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 1 x 10^9/l, когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Продължете приема на леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато са наблюдавани зависими от дозата хематологични токсични ефекти, различни от неутропения	Продължете лечението с леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l	Продължете приема на 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 гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

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

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	Неприложимо	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.

- *Тромбоцитопения*

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) - неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Първи спад до < 0,5 x 10^9/l[a]	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато е единственият наблюдаван токсичен ефект неутропения	Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато са наблюдавани зависими от дозата хематологични токсични ефекти, различни от неутропения	Продължете лечението с леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване 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 гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

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

Поддържаща 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 за продължителен период от време (в дни от 1 до 28 на повтарящи се 28-дневни цикли), прилаган до прогресия на болестта 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
Спад до < 30 x 10^9/l	Прекратете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 30 x 10^9/l	Възстановете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всяко следващо спадане под 30 x 10^9/l	Прекратете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 30 x 10^9/l	Възстановете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) - неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Спад до < 0,5 x 10^9/l	Прекратете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l	Възстановете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всяко следващо спадане под < 0,5 x 10^9/l	Прекратете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/ l	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 гранулоцит-колониостимулиращ 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, броят тромбоцити < 30 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 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
Първоначално, спад до < 30 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 30 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на дозово ниво -1
За всеки следващ спад под 30 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 30 x 10^9/l	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]
Първоначално, спад до < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l, когато са наблюдавани зависими от дозата хематологични токсични ефекти, различни от неутропения	Продължете лечението с леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l	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 гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте дозовото ниво на леналидомид.

Миелодиспластични синдроми (МДС)

Лечението с леналидомид не трябва да започва, ако АБН < 0,5 x 10^9/l и/или броят тромбоцити < 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 повтарящите се 28-дневни цикли.

- *Стъпки за редуциране на дозата*

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

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до < 25 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване до ≥ 25 x 10^9/l < 50 x 10^9/l най-малко 2 пъти за ≥ 7 дни или когато броят на тромбоцитите се възстанови до ≥ 50 x 10^9/l по всяко време	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
Спад до < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Обратно покачване 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

Пациенти без поне слаб еритроиден отговор в рамките на 4 месеца от започване на терапията, демонстриран чрез поне 50% намаление на нуждите от кръвопреливане или, ако не са трансфузирани, повишаване на хемоглобина с 1 g/dl, трябва да преустановят лечението с леналидомид.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ)

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.

- *Стъпки за редуциране на дозата*

Начална доза	25 mg веднъж дневно в дните 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -1	20 mg веднъж дневно в дните 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -2	15 mg веднъж дневно в дните 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -3	10 mg веднъж дневно в дните 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -4	5 mg веднъж дневно в дните 1-21, на всеки 28 дни
Дозово ниво -5	2,5 mg веднъж дневно в дните 1-21, на всеки 28 дни[1] 5 mg през ден в дните 1-21, 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 провеждайте ПКК поне на всеки 7 дни
Покачване до > 60 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)
За всеки следващ спад под 50 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и провеждайте ПКК поне на всеки 7 дни
Покачване до > 60 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3, -4 или -5). Да не се дозира под дозово ниво -5.

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) - неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение
Спад до < 1,0 x 10^9/l за поне 7 дни или Спад до < 1,0 x 10^9/l с асоциирана треска (телесна температура ≥ 38,5°C) или Спад до < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и провеждайте ПКК поне на всеки 7 дни
Покачване до ≥ 1,0 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)
За всеки следващ спад под 1,0 x 10^9/l за поне 7 дни или спад до < 1,0 x 10^9/l с асоциирана треска (телесна температура ≥ 38,5°C) или спад до < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид
Покачване до ≥ 1,0 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3, -4, -5). Да не се дозира под дозово ниво -5.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Фоликуларен лимфом (ФЛ)

Лечение с леналидомид не трябва да се започва, ако АБН < 1,0 x 10^9/l и/или броят тромбоцити < 50 x 10^9/l, освен ако не е вторично след лимфомна инфилтрация на костния мозък.

Препоръчителна доза

Препоръчителната начална доза леналидомид е 20 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящите се 28-дневни цикли за до 12 цикъла на лечение. Препоръчителната начална доза на 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 редуциране на дозата*

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

За коригиране на дозата поради токсичност с ритуксимаб, вижте съответната кратка характеристика на продукта.

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до < 50 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и провеждайте ПКК поне на всеки 7 дни
Покачване до ≥ 50 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)
За всеки следващ спад под 50 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и провеждайте ПКК поне на всеки 7 дни
Покачване до ≥ 50 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3). Да не се дозира под дозово ниво -3.

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) - неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Спад до < 1,0 x 10^9/l за поне 7 дни или Спад до < 1,0 x 10^9/l с асоциирана треска (телесна температура ≥ 38,5°C) или Спад до < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и провеждайте ПКК поне на всеки 7 дни
Покачване до ≥ 1,0 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)
За всеки следващ спад под 1,0 x 10^9/l за поне 7 дни или спад до < 1,0 x 10^9/l с асоциирана треска (телесна температура ≥ 38,5°C) или спад до < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и провеждайте ПКК поне на всеки 7 дни
Покачване до ≥ 1,0 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
	ниво -2, -3). Да не се дозира под дозово ниво -3.

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

Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ) или фоликуларен лимфом (ФЛ)

Тумор-лизис синдром (TLS)

Всички пациенти трябва да получават профилактика срещу TLS (алопуринол, расбуриказа или еквивалент според институционалните указания) и да бъдат добре хидратирани (орално) през първата седмица от първия цикъл или за по-дълъг период, ако е клинично показано. За проследяване на TLS, на пациентите трябва да се прави химичен панелен анализ ежеседмично по време на първия цикъл и според клиничните показания.

Леналидомид може да се продължи (поддържаща дозата) при пациенти с лабораторен TLS или клиничен TLS Степен 1, или по преценка на лекаря да се намали дозата с едно ниво и да се продължи лечението с леналидомид. Трябва да се осигури интензивна интравенозна хидратация и подходящо медицинско лечение в съответствие с местните стандарти за грижи до коригиране на електролитните аномалии. Може да е необходима терапия с расбуриказа за намаляване на хиперурикемията. Хоспитализацията на пациента ще бъде по преценка на лекаря.

При пациенти с клиничен TLS Степен 2 до 4, прекъснете леналидомид и правете химичен панелен анализ ежеседмично или според клиничните показания. Трябва да се осигури интензивна интравенозна хидратация и подходящо медицинско лечение в съответствие с местните стандарти за грижи до коригиране на електролитните аномалии. Терапията с расбуриказа и хоспитализацията ще бъдат по преценка на лекаря. Когато TLS премине до Степен 0, рестартирайте леналидомид при следващата по-ниска доза по преценка на лекаря (вж. точка 4.4).

Реакция на активиране на тумора

По преценка на лекаря приемът на леналидомид може да бъде продължен при пациенти с реакция на активиране на тумора (TFR) Степен 1 или 2 без прекъсване или модификация. По преценка на лекаря може да се приложи терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), кортикостероиди с ограничена продължителност и/или наркотични аналгетици. При пациенти с TFR Степен 3 или 4, спрете лечението с леналидомид и започнете терапия с НСПВС, кортикостероиди и/или наркотични аналгетици. Когато TFR се разреши до ≤ Степен 1, рестартирайте лечението с леналидомид със същото дозово ниво за останалата част от цикъла. Пациентите могат да бъдат лекувани за овладяване на симптомите съгласно указанията за лечение на TFR Степен 1 и 2 (вж. точка 4.4).

Всички индикации

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 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Специални популации

- Педиатрична популация

Леналидомид Гриндекс 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 миелодиспластични синдроми до 95 години и при пациенти с мантелноклетъчен лимфом 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 е различавал значително между групите, лекувани с леналидомид/дексаметазон и плацебо/дексаметазон. При тези пациенти не е наблюдавано общо различие в безопасността и 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 е наблюдавана обща разлика в безопасността и ефикасността между пациенти на възраст над 65 години и по-млади пациенти.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА •

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

Фоликуларен лимфом
При пациенти с фоликуларен лимфом, лекувани с леналидомид в комбинация с ритуксимаб, общата честота на нежеланите реакции е подобна при пациенти на възраст 65 или повече години в сравнение с пациенти на възраст под 65 години. Не е наблюдавана обща разлика в ефикасността между двете възрастови групи.

- Пациенти с 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 3 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 (дни от 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Бъбречна функция (CLcr)	**Адаптиране на дозата**	
	Дозово ниво - 1*	2,5 mg веднъж дневно (дни от 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво - 2*	2,5 mg през ден (дни от 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 (дни от 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво - 1*	2,5 mg през ден (дни от 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво - 2*	2,5 mg два пъти в седмицата (дни от 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 (дни от 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво - 1*	2,5 mg през ден (дни от 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)
	Дозово ниво - 2*	2,5 mg два пъти в седмицата (дни от 1 до 28 от повтарящи се 28-дневни цикли)

* Препоръчителни стъпки за намаляване на дозата по време на лечението и рестартиране на лечението за овладяване на неутропения или тромбоцитопения от Степен 3 или 4 или друга токсичност от Степен 3 или 4, за която се счита, че е свързана с леналидомид, както е описано по-горе.

Мантелноклетъчен лимфом

Бъбречна функция (CLcr)	**Адаптиране на дозата** (дни от 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 отговаря на лечението и понася лечението.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Фоликуларен лимфом

Бъбречна функция (CLcr)	**Адаптиране на дозата** (дни от 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
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 пациентът е понесъл лечението.

[2] За пациенти с начална доза от 10 mg, в случай на намаляване на дозата за управление на неутропения или тромбоцитопения Степен 3 или 4, или друга Степен 3 или 4. При токсичност, за която се смята, че е свързана с леналидомид, да не се дава доза под 5 mg през ден или 2,5 mg веднъж дневно.

След започване на терапия с леналидомид, последващата промяна на дозата леналидомид при пациенти с бъбречно увреждане трябва да се основава на поносимостта към лечението на отделния пациент, както е описано по-горе.

- Пациенти с чернодробно увреждане

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

Начин на приложение
Перорално приложение.

Капсулите Леналидомид Гриндекс трябва да се приемат перорално, по приблизително едно и също време в определените дни. Капсулите не трябва да се отварят, чупят или дъвчат. Капсулите трябва да се гълтат цели, за предпочитане с вода, със или без храна.

Препоръчва се да се натисне само единият край на капсулата, за да се извади от блистера, като така се намалява рискът от деформирането или счупването ѝ.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- При бременни жени.
- При жени с детероден потенциал, освен ако са спазени всички условия по Програмата за превенция на бременността (вж. точки 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 започването на лечението.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Предупреждения при бременност

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

Условията на Програмата за превенция на бременността трябва да са изпълнени за всички пациенти, освен ако няма сигурно доказателство, че пациентката няма детероден потенциал.

Критерии за жени без детероден потенциал

Приема се, че пациенти от женски пол или партньорки на пациенти от мъжки пол имат детероден потенциал, освен ако поне един от следните критерии не е наличен:

- Възраст ≥ 50 години и естествена аменорея от ≥ 1 година (аменорея след антитуморна терапия или по време на кърмене не изключва детероден потенциал)
- Преждевременна овариална недостатъчност, потвърдена от специалист-гинеколог
- Двустранна салпинго-оофоректомия или хистеректомия в миналото
- XY генотип, синдром на Търнър, агенезия на матката.

Съвети

Леналидомид е противопоказан при жени с детероден потенциал, освен ако не са изпълнени всички от следните условия:

- Жената разбира очаквания тератогенен риск за неродено дете.
- Тя разбира необходимостта от ефективна контрацепция, без прекъсване, започваща най-малко 4 седмици преди началото на лечението, по време на цялото лечение и най-малко 4 седмици след неговия край.
- Жена с детероден потенциал трябва да следва всички съвети за ефективна контрацепция, дори да е с аменорея.
- Тя трябва да е в състояние да спазва ефективни контрацептивни методи.
- Тя е информирана и разбира потенциалните последствия от бременността и необходимостта от незабавна медицинска консултация, ако има риск от забременяване.
- Тя разбира нуждата да започне лечението възможно най-скоро след отпускането на леналидомид след отрицателен тест за бременност.
- Тя разбира необходимостта и приема да се подлага на тестове за бременност най-малко на всеки 4 седмици, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация.
- Тя потвърждава, че разбира опасностите и съответните предпазни мерки, свързани с използването на леналидомид.

При пациенти от мъжки пол, приемащи леналидомид, фармакокинетичните данни показват, че леналидомид се съдържа в човешката сперма в изключително ниски нива по време на лечението и е неоткриваем в човешката сперма 3 дни след спиране на веществото при здравия индивид (вж. точка 5.2). Като предпазна мярка и като се имат предвид специалните популации продължително време на елиминиране, каквито са пациентите с бъбречно увреждане, всички пациенти от мъжки пол, приемащи леналидомид, трябва да отговарят на следните условия:

- Да разбират очаквания тератогенен риск при полов контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- Да разбират необходимостта от използване на презерватив при полов контакт с бременна жена или жена с детероден потенциал, която не прилага ефективна контрацепция (дори ако мъжът е имал вазектомия), по време на лечението и в продължение на най-малко 7 дни след временно прекъсване и/или спиране на лечението.
- Да разбират, че ако партньорката им забременее, докато приемат Леналидомид Гриндекс или скоро след като са спрели да приемат Леналидомид Гриндекс, те трябва да уведомят незабавно лекуващия лекар и че се препоръчва да насочат партньорката си за оценка и съвет към лекар, специализиран или с опит в тератологията.

Предписващият лекарството трябва да осигури при жените с детероден потенциал, че:
- Пациентката се придържа към условията на Програмата за превенция на бременността, включващи и потвърждение, че тя проявява достатъчно разбиране.
- Пациентката е потвърдила гореспоменатите условия.

Контрацепция

Жени с детероден потенциал трябва да използват поне един ефективен контрацептивен метод най-малко 4 седмици преди терапията, по време на терапията и най-малко 4 седмици след терапията с леналидомид и дори при временно прекъсване, освен ако пациентката не възприеме пълно и продължително въздържание, потвърждавано ежемесечно. Ако не е привикнала към ефективна контрацепция, пациентката трябва да бъде насочена към медицински специалист със съответната подготовка за консултация за контрацепция, за да се започне провеждането на такава.

Може да се обмислят следните примери за подходящи контрацептивни методи:
- имплантат;
- вътрематочна система, освобождаваща левоноргестрел;
- депо форма на медроксипрогестерон ацета;
- тубарна стерилизация;
- полови контакти само с партньор, при който е извършена вазектомия; вазектомията трябва да е потвърдена с два отрицателни анализа на сперма;
- инхибиращи овулацията хапчета само с прогестерон (т.е. дезогестрел).

Не се препоръчват комбинирани перорални контрацептиви при пациентки с мултиплен миелом, приемащи леналидомид в комбинирана терапия, и в по-малка степен при пациентки с мултиплен миелом, миелодиспластични синдроми и мантелноклетъчен лимфом, получаващи монотерапия с леналидомид, поради повишения риск от венозна тромбоемболия (вж. също точка 4.5). Ако пациентката приема комбинирани перорални контрацептиви, тя трябва да премине на един от ефективните методи, изброени по-горе. Рискът от венозна тромбоемболия продължава 4–6 седмици след прекратяване на комбинираната перорална контрацепция. Ефикасността на контрацептивните стероиди може да е намалена при едновременно лечение с дексаметазон (вж. точка 4.5).

Имплантатите и вътрематочните системи, освобождаващи левоноргестрел, се свързват с повишен риск за инфектиране при поставянето им и за нередовно вагинално кървене. Трябва да се обмисли антибиотична профилактика особено при пациентки с неутропения.

По принцип не се препоръчват вътрематочни системи, освобождаващи мед, поради потенциалния риск за инфектиране при поставянето им и за загуба на тяхната

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

менструална кръв, които може да изложат на риск пациентки с неутропения или тромбоцитопения.

Тестове за бременност
Според местната практика за жените с детероден потенциал трябва да се провеждат контролирани от медицинско лице тестове с минимална чувствителност 25 mIU/ml, както е споменато по-долу. Това изискване се отнася и за жените с детероден потенциал, които спазват пълно и продължително въздържание. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на лекарствения продукт се осъществяват в един и същ ден. Отпускането на леналидомид на жени с детероден потенциал трябва да става в рамките на 7 дни след предписването.

Преди започване на лечение
Тест за бременност, контролиран от медицинско лице, трябва да се проведе при консултацията, когато се предписва леналидомид, или през предишните 3 дни преди посещението при предписващия лекар, ако пациентката е прилагала ефективна контрацепция поне в последните 4 седмици. Целта на теста е да потвърди, че пациентката не е бременна към момента на започване на лечението с леналидомид.

Проследяване и край на лечението
Тест за бременност, контролиран от медицинско лице, трябва да се провежда най-малко на всеки 4 седмици, вкл. най-малко 4 седмици след края на лечението, освен в случай на потвърдена тубарна стерилизация. Тези тестове за бременност трябва да се провеждат в деня на предписване на лекарството или през предишните 3 дни преди посещението при предписващия лекар.

Допълнителни предпазни мерки
Пациентите трябва да бъдат инструктирани при никакви обстоятелства да не дават лекарствения продукт на други лица и да връщат неизползваните в края на лечението капсули на техния фармацевт за безопасно изхвърляне.

Пациентите не трябва да дарят кръв, семенна течност или сперма по време на терапията (включително по време на прекъсване на приема) и най-малко 7 дни след прекратяване на лечението с леналидомид.

Медицинските специалисти и лицата, които се грижат за пациентите, трябва да носят ръкавици за еднократна употреба, когато боравят с блистера или капсулата. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да боравят с блистера или капсулата (вж. точка 6.6).

Обучителни материали, ограничения за предписване и отпускане
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 лечението 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, съгласувано с всеки национален компетентен орган. В сътрудничество с всеки национален компетентен орган е въведена програмата

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

контролиран достъп, която включва използването на карта на пациента и/или еквивалентно средство за контрол на предписването и/или отпускането, както и събирането на информация, свързана с показанието, за да се наблюдава 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 4 седмици според одобрените показания за режими на дозиране (вж. точка 4.2), а рецептите за всички други пациенти могат да бъдат за максимална продължителност на лечението 12 седмици.

Други специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инфаркт на миокарда

Инфаркт на миокарда се съобщава при пациенти, получаващи леналидомид, особено при пациенти с известни рискови фактори и през първите 12 месеца, когато се употребява в комбинация с дексаметазон. Пациенти с известни рискови фактори – включително предишна тромбоза – трябва да се наблюдават внимателно и да се предприемат действия в опит да се сведат до минимум всички рискови фактори, които могат да бъдат изменени (напр. 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 се наблюдава в по-малка степен при леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон.

При пациенти с мултиплен миелом, миелодиспластични синдроми и мантелноклетъчен лимфом монотерапията с леналидомид се свързва с по-малък риск от венозна тромбоемболия (предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия) отколкото при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид в комбинирана терапия (вж. точки 4.5 и 4.8).

При пациенти с мултиплен миелом, комбинацията от леналидомид с дексаметазон се свързва с повишен риск от артериална тромбоемболия (предимно инфаркт на миокарда и мозъчно-съдови събития), като се наблюдава в по-ниска степен при комбиниране на леналидомид с мелфалан и преднизон. Рискът от артериална тромбоемболия е по-малък при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид като монотерапия, отколкото при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с леналидомид в комбинирано лечение.

Следователно, пациенти с известни рискови фактори за тромбоемболия – включително предишна тромбоза – трябва да се наблюдават внимателно. Трябва да се предприемат действия в опит да се сведат до минимум всички рискови фактори, които могат да бъдат изменени (напр. пушене, хипертония и хиперлипидемия). Едновременното прилагане на стимулиращи еритропоезата средства или тромбоемболични събития в миналото също може да увеличат риска от тромбоза при тези пациенти. Затова при пациенти с мултиплен миелом, приемащи леналидомид с дексаметазон, стимулиращи еритропоезата средства или други вещества, които може да повишат риска от тромбоза като напр. хормонално-заместителна терапия, трябва да се прилагат с повишено внимание. Концентрация на хемоглобин над 12 g/dl трябва да води до прекратяване на стимулиращи еритропоезата средства.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Препоръчително е пациентите и лекарите да наблюдават за признаци или симптоми на тромбоемболия. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да търсят лекарска помощ, ако развият симптоми като задух, болка в гърдите, поява на отоци по ръцете и краката. Трябва да се препоръчват профилактични антитромботични лекарствени продукти, особено при пациенти с допълнителни рискови фактори за тромбоза. Решението за започване на антитромботична профилактика трябва да се вземе след внимателна преценка на наличните рискови фактори на отделния пациент.

Ако пациентът претърпи някакво тромбоемболично събитие, лечението трябва да се преустанови и да се започне стандартна антикоагулантна терапия. Веднага след като пациентът се стабилизира на антикоагулантното лечение и всички усложнения от тромбоемболичното събитие са под контрол, лечението с леналидомид може да се възобнови при първоначалната доза в зависимост от оценката на съотношението полза-риск. Пациентът трябва да продължи антикоагулантната терапия по време на курса на лечение с леналидомид.

Белодробна хипертония
При пациентите, лекувани с леналидомид, се съобщават случаи на белодробна хипертония, някои от тях летални. 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
Главните токсични ефекти, лимитиращи дозата на леналидомид, включват неутропения и тромбоцитопения. На изходно ниво, всяка седмица през първите 8 седмици от лечението с леналидомид и месечно след това трябва да се следи за цитопении, като се прави пълна кръвна картина с диференциално броене, брой тромбоцити, хемоглобин и хематокрит. При пациенти с мантелноклетъчен лимфом схемата за наблюдение трябва да бъде на всеки 2 седмици в цикли 3 и 4, а след това в началото на всеки цикъл. При фоликуларен лимфом схемата за наблюдение трябва да бъде ежеседмична през първите 3 седмици от цикъл 1 (28 дни), на всеки 2 седмици по време на цикли 2 до 4 и след това в началото на всеки цикъл след това. Може да се наложи прекъсване на дозата и/или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).
В случай на неутропения лекарят трябва да обмисли прилагането на растежни фактори в лечението на пациента.
Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да съобщават за фебрилни епизоди.
Препоръчително е пациентите и лекарите да са наблюдателни за признаци и симптоми на кървене, включително петехии и епистаксис, особено при пациенти, получаващи съпътстващо лекарствени продукти, които могат да причинят кръвоизлив (вж. точка 4.8 Хеморагични нарушения).
Едновременно прилагане на леналидомид с други миелосупресивни средства трябва да се предприема с повишено внимание.

- Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които са били подложени на АТСК, лекувани с поддържащо лечение с леналидомид

Нежеланите реакции от CALGB 100104 включват събития, съобщавани след висока доза мелфалан и АТСК (ВДМ/АТСК), както и събития от периода на поддържащото лечение. Втори анализ установява събития, които са се развили след започване на поддържащо лечение. В IFM 2005-02, нежеланите реакции са само от периода на поддържащото лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Като цяло, неутропения Степен 4 се наблюдава по-често в рамената на поддържащо лечение с леналидомид, в сравнение с рамената на поддържащо приложение на плацебо в 2 проучвания за оценка на поддържащото лечение с леналидомид при НДММ пациенти, които са били подложени на АТСК (съответно 32,1% спрямо 26,7% [16,1% спрямо 1,8% след започване на поддържащо лечение] при CALGB 100104, и съответно 16,4% спрямо 0,7% при IFM 2005-02). Появилото се в резултат на лечението НС неутропения, водещо до спиране не леналидомид се наблюдава съответно при 2,2% от пациентите в CALGB 100104 и 2,4% от пациентите в IFM 2005-02. Фебрилна неутропения Степен 4 се съобщава със сходна честота при рамената на поддържащо лечение с леналидомид, в сравнение с рамената на поддържащо приложение на плацебо в двете проучвания (съответно 0,4% спрямо 0,5% [0,4% спрямо 0,5% след започване на поддържащо лечение] при CALGB 100104, и 0,3% спрямо 0% при IFM 2005-02). Пациентите трябва да бъдат съветвани незабавно да съобщават за фебрилни епизоди, като 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 рамената на поддържащо лечение с леналидомид, в сравнение с рамената на поддържащо приложение на плацебо в проучвания за оценка на поддържащото лечение с леналидомид при НДММ пациенти, които са били подложени на АТСК (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). Пациентите и лекарите следва да са наблюдателни за прояви и симптоми на кървене, включително петехии и епистаксис, особено при пациенти, които получават съпътстващо лекарствени продукти, склонни да предизвикат кървене (вж. точка 4.8, Хеморагични нарушения).

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

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%).

- Новодиагностициран мултиплен миелом при пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с ниска доза дексаметазон

Неутропения Степен 4 е наблюдавана в рамената на леналидомид в комбинация с дексаметазон в по-малка степен, отколкото в сравнителното рамо (8,5% при Rd [продължително лечение] и Rd18 [лечение в продължение на 18 четириседмични цикли] в сравнение с 15% в рамото на мелфалан/преднизон/талидомид, вж. точка 4.8). Епизодите на фебрилна неутропения Степен 4 са сравними със сравнителното рамо (0,6% при Rd и Rd18 леналидомид/дексаметазон-лекувани пациенти 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 сравнителното рамо (съответно 8,1% спрямо 11,1%).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

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

Комбинацията на леналидомид с мелфалан и преднизон в клинични изпитвания при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се свързва с повишена честота на неутропения Степен 4 (34,1% при пациентите от рамото на мелфалан, преднизон и леналидомид, последвано от леналидомид [MPR+R] и мелфалан, преднизон и леналидомид, последвано от плацебо [MPR+p], в сравнение със 7,8% при пациенти, лекувани с MPp+p; вж. точка 4.8). Епизоди на фебрилна неутропения Степен 4 се наблюдават рядко (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 на леналидомид с мелфалан и преднизон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с повишена честота на тромбоцитопения Степен 3 и 4 (40,4% при пациенти, лекувани с MPR+R/MPR+p, в сравнение с 13,7% при пациенти, лекувани с MPp+p; вж. точка 4.8).

- Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом с поне една предхождаща терапия се свързва с повишена честота на неутропения Степен 4 (5,1% при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнено с 0,6% при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон; вж. точка 4.8). Епизоди на фебрилна неутропения Степен 4 са наблюдавани рядко (0,6% при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнено с 0,0% при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон; вж. точка 4.8).

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с повишена честота на тромбоцитопения Степен 3 и 4 (съответно 9,9% и 1,4% при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнени с 2,3% и 0,0% при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон; вж. точка 4.8).

- Миелодиспластични синдроми

Лечението с леналидомид при пациенти с миелодиспластични синдроми е свързано с по-висока честота на неутропения и тромбоцитопения Степен 3 и 4 в сравнение с пациенти на плацебо (вж. точка 4.8).

- Мантелноклетъчен лимфом

Лечението с леналидомид при пациенти с мантелноклетъчен лимфом е свързано с по-висока честота на неутропения Степен 3 и 4 в сравнение с пациентите от контролното рамо (вж. точка 4.8).

- Фоликуларен лимфом

Комбинацията от леналидомид с ритуксимаб при пациенти с фоликуларен лимфом се свързва с по-висока честота на неутропения Степен 3 или 4 в сравнение с пациентите на рамото на плацебо/ритуксимаб. Фебрилна неутропения и тромбоцитопения Степен 3 или 4 са по-често наблюдавани в рамото на леналидомид/ритуксимаб (вж. точка 4.8).

Нарушения на щитовидната жлеза

Съобщавани са случаи на хипотиреоидизъм и случаи на хипертиреоидизъм. Преди началото на лечението се препоръчва оптимален контрол на съпътстващите болести.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

състояния, влияещи върху функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се следене на функцията на щитовидната жлеза на изходното ниво и впоследствие.

Периферна невропатия
Леналидомид е структурно сходен с талидомид, който е известен с причиняването на 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 приложениена 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 по-ниска, когато бортезомиб се прилага подкожно. За допълнителна информация вж. точка 4.8 и КХП за бортезомиб.

Реакция на активиране на тумора и тумор-лизис синдром
Тъй като леналидомид притежава антинеопластична активност, е възможно да възникнат усложнения от тумор-лизис синдрома (TLS). Съобщени са случаи на TLS и реакция на активиране на тумора (TFR), включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Пациенти с риск за развитие на TLS и TFR са тези с висок туморен товар преди започване на лечението. Трябва да се подхожда предпазливо, когато тези пациенти се въвеждат на леналидомид. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно, особено по време на първия цикъл на увеличаване на дозата, и да се вземат подходящи предпазни мерки.

- Мантелноклетъчен лимфом

Препоръчва се внимателно наблюдение и оценка за TFR. Пациенти с висок международен прогностичен индекс на мантелноклетъчен лимфом (MIPI) при диагностициране или обемно заболяване (поне една лезия, която е ≥ 7 cm в най-дългия диаметър) в началото може да са изложени на риск от TFR. Реакцията на активиране на тумора може да имитира прогресията на заболяването (ПЗ). Пациенти в проучвания MCL-002 и MCL-001, които са имали TFR Степен 1 и 2, са лекувани с кортикостероиди, НСПВС и/или наркотични аналгетици за управление на симптомите на TFR. Решението за предприемане на 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 прогресия на заболяването. Пациенти, които са получили TFR Степен 1 и 2, са лекувани с кортикостероиди, НСПВС и/или наркотични аналгетици за управление на симптомите на TFR. Решението за предприемане на терапевтични мерки за TFR трябва да се вземе след внимателна клинична оценка на отделния пациент (вж. точки 4.2 и 4.8).

Препоръчва се внимателно наблюдение и оценка за TLS. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани и да получават TLS профилактика, в допълнение към седмичните химични панели по време на първия цикъл или по-дълго, както 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 възможности за лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Ранна смърт

В проучването MCL-002 има общо очевидно увеличение на ранните (в рамките на 20 седмици) смъртни случаи. Пациентите с висок туморен товар на изходно ниво са изложени на повишен риск от ранна смърт, има 16/81 (20%) ранни смъртни случаи в групата на леналидомид и 2/28 (7%) ранни смъртни случаи в контролната група. В рамките на 52 седмици съответните стойности са 32/81 (40%) и 6/28 (21%) (вижте точка 5.1).

Нежелани събития

В проучване MCL-002, по време на цикъл на лечение 1, 11/81 (14%) пациенти с висок туморен товар са били оттеглени от терапия в рамото на леналидомид срещу 1/28 (4%) в контролната група. Основната причина за прекратяване на лечението при пациенти с висок туморен товар по време на цикъл на лечение 1 в рамото на леналидомид са нежелани събития, 7/11 (64%).

Поради това пациентите с висок туморен товар трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции (вж. точка 4.8), включително признаци на реакция на активиране на тумора (TFR). Моля, вижте точка 4.2 за коригиране на дозата за TFR. Големият туморен товар се определя като поне една лезия с диаметър ≥ 5 cm или 3 лезии ≥ 3 cm.

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 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 лекарска 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 човекогодини) в сравнение с контролите (1,38 на 100 човекогодини). 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 човекогодини) в сравнение с мелфалан в комбинация с преднизон (0,36 на 100 човекогодини).

Увеличение от 2,12 пъти на честотата на ВПЗЗ (солидни тумори) се наблюдава при пациенти, получаващи леналидомид (9 цикъла) в комбинация с мелфалан и преднизон (1,57 на 100 човекогодини) в сравнение с мелфалан в комбинация с преднизон (0,74 на 100 човекогодини).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Увеличение от 1,3 пъти на честотата на ВПЗЗ (солидни тумори) се наблюдава при пациенти, получаващи леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия или за 18 месеца (1,58 на 100 човекогодини) в сравнение с талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон (1,19 на 100 човекогодини).

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 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 има пред вид, когато се преценява използването на Леналидомид Гриндекс при подобни условия.

Честотата на хематологични злокачествени заболявания, най-вече ОМЛ, МДС и В-клетъчни злокачествени заболявания (включително лимфом на Ходжкин), е 1,31 на 100 човекогодини при рамената на леналидомид и 0,58 на 100 човекогодини в рамената на плацебо (1,02 на 100 човекогодини при пациенти с експозиция на леналидомид след АТСК и 0,60 на 100 човекогодини за пациенти без експозиция на леналидомид след АТСК). Честотата на солидните тумори SPM е 1,36 на 100 човекогодини за рамената на леналидомид и 1,05 на 100 човекогодини за рамената на плацебо (1,26 на 100 човекогодини при пациенти с експозиция на леналидомид след АТСК и 0,60 на 100 човекогодини за пациенти без експозиция на леналидомид след АТСК).

Рискът от поява на хематологични ВПЗЗ трябва да се отчете преди да се инициира 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 в съответствие с разрешеното показание.

Прогресия до остра миелоидна левкемия при МДС с нисък и среден риск-1

- Кариотип

Базовите променливи, включително комплексна цитогенетика, са свързани с прогресия до ОМЛ при пациенти, които са зависими от кръвопреливане и имат аномалия Del (5q). В комбиниран анализ на две клинични изпитвания на леналидомид при миелодиспластични синдроми с нисък или среден риск-1, пациенти, които са имали сложна цитогенетика, са имали най-висок изчислен 2-годишен кумулативен риск от прогресия до ОМЛ (38,6%). Приблизителната 2-годишна скорост на прогресия до ОМЛ при пациенти с аномалия изолирана Del (5q) е 13,8%, в сравнение със 17,3% за пациенти с Del (5q) и една допълнителна цитогенетична аномалия.
Като следствие, съотношението полза/риск на леналидомид, когато МДС са свързани с Del (5q) и комплексна цитогенетика, не е известно.

- TP53 статус

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

TP53 мутация присъства при 20 до 25% от пациентите с МДС с по-нисък риск от Del 5q и е свързана с по-висок риск от прогресия до остра миелоидна левкемия (ОМЛ). В пост-хок анализ на клинично изпитване на леналидомид при миелодиспластични синдроми с нисък или среден риск-1 (MDS-004), изчислената 2-годишна честота на прогресия до ОМЛ е 27,5% при пациенти с IHC-p53 позитивност (1% гранично ниво на силно ядрено оцветяване, като се използва имунохистохимична оценка на p53 протеин като сурогат за TP53 мутационен статус) и 3,6% при пациенти с IHC-p53 негативност (p = 0,0038) (вж. точка 4.8).

Прогресия към други злокачествени заболявания при мантелноклетъчен лимфом
При мантелноклетъчен лимфом, ОМЛ, В-клетъчни злокачествени заболявания и немеланомен рак на кожата (НМРК) са идентифицирани рискове.

Втори първични злокачествени заболявания при фоликуларен лимфом
При рецидивиращо/рефрактерен проучване за iNHL, което включва пациенти с фоликуларен лимфом, не се наблюдава повишен риск от ВПЗЗ в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с рамото на плацебо/ритуксимаб. Хематологичен ВПЗЗ на ОМЛ се наблюдава при 0,29 на 100 човекогодини в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с 0,29 на 100 човекогодини при пациенти, получаващи плацебо/ритуксимаб. Честотата на хематологични плюс солидни туморни ВПЗЗ (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 пациенти, получаващи плацебо/ритуксимаб със средно проследяване до 30,59 месеца (диапазон от 0,6 до 50,9 месеца).

Немеланомните ракови заболявания на кожата са идентифицирани рискове и включват плоскоклетъчни карциноми на кожата или базалноклетъчни карциноми.

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

Чернодробни нарушения
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 отклонения във функционалните чернодробни показатели, 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 чрез бъбреците. Важно е да се коригира дозата на пациенти с бъбречно увреждане, за да се избегнат плазмени нива, които могат да увеличат риска за по-чести хематологични нежелани реакции или хепатотоксичност. Препоръчва се да се наблюдава чернодробната функция, особено когато има анамнеза за или едновременно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

вирусна чернодробна инфекция, или когато леналидомид се комбинира с лекарствени продукти, за които е известно, че се свързват с дисфункция на черния дроб.

Инфекция с или без неутропения
Пациентите с мултиплен миелом са податливи на инфекции, включително 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 се наблюдават внимателно. Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани незабавно да потърсят медицинска помощ при първи признаци на инфекция (напр. кашлица, висока температура и пр.), като по този начин ще дадат възможност за ранно лечение, за да се намали тежестта.

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

Някои случаи на вирусно реактивиране имат летален 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.

Реактивиране на хепатит В се съобщава рядко при пациенти, получаващи леналидомид, които преди това 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. Вирусният статус по отношение на хепатит В трябва да бъде установен преди започване на лечение с леналидомид. За пациенти, чиито изследвания са положителни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар с опит в лечението на хепатит В. Трябва да се подхожда внимателно, когато леналидомид се използва при пациенти, преди това инфектирани 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 цялото времетраене 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 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 Степен 3 и 4, 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 зрителната способност.

Лактозна непоносимост
Капсулите Леналидомид Гриндекс съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания, като непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При пациенти с мултиплен миелом, приемащи леналидомид и дексаметазон, стимулиращи еритропоезата средства или други вещества, които може да повишат риска от тромбоза като напр. хормонално-заместителна терапия, трябва да се прилагат с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 4.8).

Перорални контрацептиви
Не са провеждани проучвания за взаимодействия с перорални контрацептиви. Леналидомид не ензимен индуктор. При едно *in vitro* проучване с човешки хепатоцити леналидомид, изпитван в различни концентрации, не е индуцирал CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5. По тази причина при самостоятелното прилагане на леналидомид не се очаква индукция, която да намали ефективността на други лекарствени продукти, включително хормонални контрацептиви. Обаче е известно, че дексаметазон представлява слаб до умерен индуктор на CYP3A4 и е вероятно да повлиява и други ензими, както и транспортери. Не може да се изключи, че ефикасността на перорал[illegible]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

контрацептиви може да бъде намалена по време на лечението. Трябва да бъдат предприети ефективни мерки за предотвратяване на бременност (вж. точки 4.4 и 4.6).

Варфарин
Едновременното прилагане на многократни дози леналидомид от 10 mg не е имало ефект върху фармакокинетиката на единични дози R- и S- варфарин. Едновременното прилагане на единична доза варфарин от 25 mg не е имало ефект върху фармакокинетиката на леналидомид. Не е известно, обаче, дали има взаимодействие по време на клиничното приложение (едновременно лечение с дексаметазон). Дексаметазон представлява слаб до умерен ензимен индуктор и ефектът му върху варфарин не е известен. Препоръчва се внимателно следене концентрацията на варфарин по време на лечението.

Дигоксин
Едновременното приложение на леналидомид 10 mg веднъж дневно е повишило 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 при клиничната употреба ефектът ще бъде различен (по-високи дози леналидомид и едновременно лечение с дексаметазон). Затова се препоръчва следене на концентрацията на дигоксин по време на лечението с леналидомид.

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

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

Взаимодействия с инхибитори на Р-гликопротеина (P-gp)
In vitro, леналидомид е субстрат на P-gp, но не е инхибитор на P-gp. Едновременното приложение на многократни дози на 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 приложение на леналидомид (25 mg) не променя фармакокинетиката на темсиролимус.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Поради тератогенния потенциал леналидомид трябва да се предписва в съответствие с Програмата за превенция на бременността (вж. точка 4.4), освен ако няма надеждни доказателства, че пациентката не е с детероден потенциал.

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени
Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективен контрацептивен метод. Ако жена, лекувана с леналидомид, забременее, лечението трябва да бъде спряно и пациентката трябва да бъде насочена за оценка и съвет към лекар специалист или с опит в тератологията. Ако партньорка на мъж, лекуван с леналидомид, забременее, се препоръчва тя да бъде насочена за оценка и съвет към лекар специалист или с опит в тератологията.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Леналидомид се съдържа в човешката сперма в изключително ниски нива по време на лечението и е неоткриваем в човешката сперма 3 дни след спиране на веществото при здравия индивид (вж. точка 5.2). Като предпазна мярка и като се имат предвид специални популации с продължително време на елиминиране като пациенти с бъбречно увреждане, всички пациенти от мъжки пол, приемащи леналидомид, трябва да използват презервативи през цялото времетраене на лечението, при временно прекъсване на прилагането и в продължение на 1 седмица след прекратяване на лечението, ако партньорката им е бременна или с детероден потенциал и не провежда контрацепция.

Бременност
Леналидомид е структурно сходен с талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти.

При маймуни леналидомид е предизвикал малформация, подобна на тези, описани за талидомид (вж. точка 5.3). Затова се очаква тератогенен ефект на леналидомид и той е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене
Не е известно дали леналидомид се екскретира с кърма. Затова трябва да се прекрати кърменето по време на терапията с леналидомид.

Фертилитет
Едно 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 повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за умора, замаяност, сомнолентност, вертиго и замъглено виждане при употреба на леналидомид. Затова се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които са били подложени на АТСК и лекувани с леналидомид, като поддържащо лечение
Приложен е консервативен подход при определяне на нежеланите лекарствени реакции от CALGB 100104. Нежеланите реакции, описани в Таблица 1, включват събития, съобщавани след ВДМ/АТСК, както и събития от периода на поддържащото лечение. Втори анализ, идентифициращ събития, които са се развили след започване на поддържащо лечение, показва, че най-вероятно честотите, представени на Таблица 1, може да са по-високи от действително наблюдаваните през периода на поддържащо лечение. В IFM 2005-02, нежеланите реакции са само от периода на поддържащото лечение.

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;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- белодробна инфекция (9,4% [9,4% след започване на поддържащо 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 започване на поддържащо 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%]).

Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, получаващи леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон
В проучването 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:
- 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 при пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с ниска доза дексаметазон
Сериозните нежелани реакции, наблюдавани по-често (≥ 5%) с леналидомид в комбинация с ниска доза дексаметазон (Rd и Rd18), отколкото с мелфалан, преднизон и талидомид (MPT), са:
- пневмония (9,8%);
- бъбречна недостатъчност (включително остра) (6,3%).

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

Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон
Сериозните нежелани реакции, наблюдавани по-често (≥ 5%) с мелфалан, преднизон и леналидомид, последвано от поддържащо лечение с леналидомид (MPR+R) или мелфалан, преднизон и леналидомид, последвано от плацебо (MPR+p), отколкото с мелфалан, преднизон и плацебо, последвано от плацебо (MPp+p), са:
- фебрилна неутропения (6,0%);
- анемия (5,3%).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
ГЕРУЛИМКА ЬЫ

Нежеланите реакции, наблюдавани по-често с MPR+R или MPR+ p, отколкото с MPp+p, са: неутропения (83,3%), анемия (70,7%), тромбоцитопения (70.0%), левкопения (38,8%), запек (34,0%), диария (33,3%), обрив (28,9%), пирексия (27,0%), периферен оток (25,0%), кашлица (24,0%), понижен апетит (23,7%) и астения (22,0%).

Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия
В две плацебо-контролирани проучвания фаза 3, 353 пациента с мултиплен миелом са били експонирани на комбинацията леналидомид/дексаметазон и 351 – на комбинацията плацебо/дексаметазон.

Най-сериозните нежелани реакции, наблюдавани по-често при леналидомид/дексаметазон, отколкото при комбинацията плацебо/дексаметазон, са:
- венозна тромбоемболия (тромбоза на дълбоките вени и белодробна емболия) (вж. точка 4.4);
- неутропения Степен 4 (вж. точка 4.4)

Наблюдаваните нежелани лекарствени реакции, които са се проявили по-често при леналидомид и дексаметазон, отколкото при плацебо и дексаметазон в сборни клинични изпитвания при мултиплен миелом (MM-009 и MM-010), са умора (43,9%), неутропения (42,2%), запек (40,5%), диария (38,5%), мускулни крампи (33,4%), анемия (31,4%), тромбоцитопения (21,5%) и обрив (21,2%).

Миелодиспластични синдроми
Общият профил на безопасност на леналидомид при пациенти с миелодиспластични синдроми се основава на данни от общо 286 пациенти от едно проучване фаза 2 и едно проучване фаза 3 (вж. точка 5.1). В проучването фаза 2 всичките 148 пациенти са били на лечение с леналидомид. В проучването фаза 3 69 пациенти са били на леналидомид 5 mg, 69 пациенти на леналидомид 10 mg и 67 пациенти са били на плацебо по време на двойнозаслепената фаза на проучването.

Повечето нежелани реакции обикновено са получени през първите 16 седмици на терапията с леналидомид.

Сериозните нежелани реакции включват:
- венозна тромбоемболия (дълбока венозна тромбоза, белодробна емболия) (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, които възникват по-често при групите на леналидомид в сравнение с контролното рамо в проучването фаза 3, са неутропения (76,8%), тромбоцитопения (46,4%), диария (34,8%), запек (19,6%), гадене (19,6%), пруритус (25,4%), обрив (18,1%), умора (18,1%) и мускулни спазми (16,7%).

Мантелноклетъчен лимфом
Обобщеният профил на 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 4.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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. 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 се базира на данни от 294 пациенти от фаза 3 рандомизирано, контролирано проучване NHL-007. Освен това, нежеланите лекарствени реакции от поддържащо проучване NHL-008 са включени в Таблица 5.

Сериозните нежелани реакции, наблюдавани най-често (с разлика от поне 1 процентен пункт) в проучване NHL-007 в рамото на леналидомид/ритуксимаб в сравнение с рамото на плацебо/ритуксимаб, са:

- фебрилна неутропения (2,7%);
- 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 поне 2% по-висока честота между групите), са неутропения (58,2%), диария (30,8%), левкопения (28,8%), запек (21,9%), кашлица (21,9%) и умора (21,9%).

Таблица на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с леналидомид, са изброени по-долу по системо-органни класове и честоти. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се определят като: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10);

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Таблично обобщаване за монотерапия при ММ
Следващата таблица е на базата 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], инфекции 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[◊,c], фебрилна неутропения[◊,◊], тромбоцитопения[◊,c], анемия, левкопения[◊], лимфопения	Много чести Неутропения[◊,c], фебрилна неутропения[◊,◊], тромбоцитопения[◊,c], анемия, левкопения[◊], лимфопения Чести Панцитопения[◊]
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Хипокалиемия	Чести Хипокалиемия, дехидратация
Нарушения на нервната система	Много чести Парестезия	Чести Главоболие

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
	Чести Периферна невропатия[c]	
Съдови нарушения	Чести Белодробна емболия[b,*]	Чести Дълбока венозна тромбоза[b,d]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести Кашлица Чести Диспнея[^], ринорея	Чести Диспнея[^]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Диария, запек, коремна болка, гадене Чести Повръщане, болка в горната част на корема	Чести Диария, повръщане, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Много чести Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Чести Отклонения във функционалните чернодробни показатели
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Обрив, суха кожа	Чести Обрив, сърбеж
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Мускулни спазми Чести Миалгия, костно-мускулна болка	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Умора, астения, пирексия	Чести Умора, астения

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

[*] Касае само сериозни нежелани лекарствени реакции.

[^] Вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции.

[a] „Пневмония" комбинирани НС, включва като термин следните предпочитани термини (РТ): Бронхопневмония, Лобарна пневмония, Пневмония причинена от *Pneumocystis jiroveci*, Пневмония причинена от Klebsiella, Пневмония причинена от Legionella, Пневмония причинена от Mycoplasma, 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 (РТ): Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Полиневропатия.

[d] „Дълбока венозна тромбоза" комбинирани НС, включва като термин следните РТ: Дълбока венозна тромбоза, Тромбоза, Венозна тромбоза.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Резюме в табличен вид за комбинирана терапия при ММ

Следната таблица е съставена от данни, събрани по време на проучванията при мултиплен миелом с комбинирана терапия. Данните не са коригирани в съответствие с по-голямата продължителност на лечението в рамената, съдържащи леналидомид, продължено до прогресия на заболяването, спрямо рамената на сравнителен лекарствен продукт в основните проучвания на мултиплен миелом (вж. точка 5.1).

Таблица 2. НЛР, съобщени в клинични проучвания при 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[◊], бактериални, 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 карцином на кожата[◊,*]	Чести Остра миелоидна левкемия[◊], миелодиспластичен синдром[◊], сквамозноклетъчен карцином на кожата[◊,**] Нечести Остра левкемия от Т-клетъчен тип[◊], базалноклетъчен карцином[◊◊], тумор-лизис синдром
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести Неутропения[◊,◊◊], тромбоцитопения[◊,◊◊], анемия[◊], хеморагично нарушение[◊], левкопения, лимфопения Чести Фебрилна неутропения[◊◊], панцитопения[◊]	Много чести Неутропения[◊,◊◊], тромбоцитопения[◊,◊◊], анемия[◊], левкопения, лимфопения Чести Фебрилна неутропения[◊◊], панцитопения[◊], хемолитична анемия[◊]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
	Нечести Хемолиза, автоимунна хемолитична анемия, хемолитична анемия	Нечести Хиперкоагулация, коагулопатия
Нарушения на имунната система	Нечести Свръхчувствителност	
Нарушения на ендокринната система	Чести Хипотиреоидизъм	
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 Катаракти, замъглено виждане Чести Намалена острота на зрението	Чести Катаракта Нечести Слепота
Нарушения на ухото	Чести	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
и лабиринта	Глухота (включително хипоакузия), тинитус	
Сърдечни нарушения	Чести Предсърдно мъждене[1,2], брадикардия Нечести Аритмия, удължен QT-интервал, предсърдно трептене, вентрикуларни екстрасистоли	Чести Инфаркт на миокарда (включително остър)[1,2], предсърдно мъждене[1,2], застойна сърдечна недостатъчност[2], тахикардия, сърдечна недостатъчност[1,2], миокардна исхемия[2]
Съдови нарушения	Много чести Венозни тромбоемболични събития[1], предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия[1,2], хипотония[1,2] Чести Хипертония, екхимоза	Много чести Венозни тромбоемболични събития[1], предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия[1,2] Чести Васкулит, хипотония[1,2], хипертония Нечести Исхемия, периферна исхемия, вътречерепна тромбоза на венозните синуси
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести Диспнея[1,2], епистаксис[2], кашлица Чести Дисфония	Чести Респираторен дистрес[1], диспнея[1,2], плеврална болка[1,2], хипоксия[1,2]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Диария[1,2], запек[2], болка в корема[2], гадене, повръщане[2], диспепсия, сухота в устата, стоматит Чести Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт (включително ректален кръвоизлив, хемороиден кръвоизлив, кървене от пептични язви и кървене от венците)[1,2], дисфагия	Чести Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт[1,2,3], обструкция на тънките черва[1,2], диария[1,2], запек[2], болка в корема[1,2], гадене, повръщане[1,2]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
	Нечести Колит, възпаление на цекума	
Хепатобилиарни нарушения	Много чести Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза Чести Хепатоцелуларно увреждане[3], отклонения във функционалните чернодробни показатели , хипербилирубинемия Нечести Чернодробна недостатъчност[3]	Чести Холестаза[3], хепатотоксичност, хепатоцелуларно увреждане[3], повишена аланин аминотрансфераза, отклонения във функционалните чернодробни показатели[3] Нечести Чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Обриви[3], пруритус Чести Уртикария, хиперхидроза, суха кожа, хиперпигментация на кожата, екзема, еритема Нечести Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми[3], промяна в цвета на кожата, реакция на фоточувствителност	Чести Обриви[3] Нечести Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми[3]
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Мускулна слабост[3], мускулни спазми, болка в костите[3], болка и дискомфорт на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан (включително болка в гърба[3]), болка в крайник, миалгия, артралгия Чести Отоци на ставите	Чести Мускулна слабост[3], болка костите[3], болка и дискомфорт на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан (включително болка в гърба[3]) Нечести Отоци на ставите
Нарушения на бъбреците	Много чести	Нечести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
и пикочните пътища	Бъбречна недостатъчност (включително остра)^◊ Чести Хематурия^, задържане на урина инконтиненция на урина Нечести Придобит синдром на Fanconi	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 Болка в гърдите^◊◊, 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, контузии^	

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

^ Вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени 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 карцином на кожата в клиничните изпитвания при пациенти с миелом, лекувани преди с леналидомид/дексаметазон, в сравнение с контролите.

** Съобщава се за сквамозноклетъчен карцином на кожата в клинично изпитване при новодиагностицирани пациенти с миелом на леналидомид/дексаметазон в сравнение с контролите.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Резюме в табличен вид за монотерапията

Следните таблици са съставени от данни, събрани по време на основните проучвания при монотерапия на миелодиспластични синдроми и мантелноклетъчен лимфом.

Таблица 3. НЛР, съобщени в клиничните 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 Бактериални вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции)◊	Много чести Пневмония◊ Чести Бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции)◊, бронхит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести Тромбоцитопения◊,◊, неутропения◊, анемия◊, левкопения	Много чести Тромбоцитопения◊,◊, неутропения◊,◊, анемия◊, левкопения 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
		дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия ◊
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести Епистаксис ~	
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Диария ^, болка в корема (включително горната част), гадене, повръщане, запек Чести Сухота в устата, диспепсия	Чести Диария ^, гадене, зъбобол
Хепатобилиарни нарушения	Чести Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Чести Отклонения във функционалните чернодробни показатели
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 в мускулно-скелетната система (включително болка в гърба ^ и болка в крайник), артралгия, миалгия	Чести Болка 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, фарингит, миалгия, мускулно-скелетна болка, главоболие)	Чести Пирексия
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Чести Падане

^ Вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени реакции.

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

~ Съобщават се промени в настроението като често сериозно нежелано събитие в проучването фаза 3 на миелодиспластични синдроми; не се съобщава като нежелано събитие от Степен 3 или 4
Алгоритъм, приложен за включване в КХП: Всички НЛР, установени от алгоритъма по проучването фаза 3, са включени в КХП за ЕС. Извършена е допълнителна проверка за честотата на тези НЛР, установени от алгоритъма на проучването фаза 2 и, ако честотата им в проучването фаза 2 е по-висока, отклонения

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

в проучването фаза 3, събитието е включено в КХП за ЕС с честотата, с която е възникнало в проучването фаза 2.

Алгоритъм, приложен при миелодиспластични синдроми:

- Проучване фаза 3 на миелодиспластични синдроми (двойнозаслепена популация за безопасност, разлика между леналидомид 5/10 mg и плацебо по начална схема за прилагане, проявена при най-малко 2 пациента):
  - 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 плацебов;
  - 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 2 на миелодиспластични синдроми:
  - всички възникващи по време на лечението нежелани събития при ≥ 5% от лекуваните с леналидомид пациенти;
  - всички възникващи по време на лечението нежелани събития от Степен 3 или 4 при 1% от лекуваните с леналидомид пациенти;
  - всички възникващи по време на лечението сериозни 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 карцином 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 Понижен апетит, понижено тегло, хипокалиемия Чести	Чести Дехидратация[◊], хипонатриемия, хипокалциемия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
	Дехидратация[◊]	
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 Инфаркт на миокарда (включително остър)[^◊], сърдечна недостатъчност
Съдови нарушения	Чести Хипотония	Чести Дълбока венозна тромбоза[◊], белодробна емболия[^◊], хипотония[◊]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести Диспнея[◊]	Чести Диспнея[◊]
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Диария[◊], гадене , повръщане , запек Чести Коремна болка[◊]	Чести Диария[◊], коремна болка[◊], запек
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, болка в гърба Чести Артралгия, болка в крайник, мускулна слабост[◊]	Чести Болка в гърба, мускулна слабост[◊], артралгия, болка в крайник
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	Чести Пирексия[◊], астения[◊], умора

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
	(включително пирексия^, кашлица) Чести Студени тръпки	

^ Вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени реакции.

◊ Нежелани събития, съобщени като сериозни в клинични проучвания на мантелноклетъчен лимфом.
Алгоритъм, приложен за мантелноклетъчен лимфом:

- Контролирано фаза 2 проучване на мантелноклетъчен лимфом:
  - 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;
  - 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;
  - всички възникващи по време на лечението сериозни 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 2 на мантелноклетъчен лимфом с едно рамо:
  - всички възникващи по време на лечението нежелани събития при ≥ 5% от пациентите;
  - всички възникващи по време на лечението нежелани събития от Степен 3 или 4, съобщени при 2 или повече пациенти;
  - всички възникващи по време на лечението сериозни нежелани събития, съобщени при 2 или повече пациенти.

Резюме в табличен вид за комбинирана терапия при фоликуларен лимфом

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

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 степен 3-4 / 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 Реакция на активиране на тумора Чести Сквамозноклетъчен карцином на кожата◊	Чести Базалноклетъчен карцином◊
Нарушения на кръвта	Много чести	Много чести

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
и лимфната система	Неутропения^◊, анемия^◊, тромбоцитопения^◊, левкопения**, лимфопения*** Чести Фебрилна неутропения^◊	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 невропатия, дисгеузия	Чести Синкоп
Сърдечни нарушения	Нечести Аритмия◊	
Съдови нарушения	Чести Хипотония	Чести Белодробна емболия^◊, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести Диспнея◊, кашлица Чести Орофарингеална болка, дисфония	Чести Диспнея◊
Стомашно-чревни нарушения	Много чести Коремна болка◊, диария, запек, гадене, повръщане, диспепсия Чести Болка в горната част на корема, стоматит, сухота в устата	Чести Коремна болка◊, диария, запек, стоматит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести Обриви*, пруритус Чести	Чести Обриви*, пруритус

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
	Суха кожа, нощно изпотяване, еритема	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Мускулни спазми, болка в гърба, артралгия Чести Болка в крайник, мускулна слабост, болка в мускулно-скелетната система, миалгия, болка в шията	Чести Мускулна слабост, болка в шията
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Чести Остро увреждане на бъбреците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Пирексия, умора, астения, периферен оток Чести Физическо неразположение, студени тръпки	Чести Умора, астения
Изследвания	Много чести Повишена аланин аминотрансфераза Чести Понижено тегло, повишен билирубин в кръвта	

^ Вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени реакции.

Алгоритъм, приложен при фоликуларен лимфом:

Контролирано - Проучване фаза 3:

- NHL-007 НЛР - всички възникващи по време на лечението нежелани събития при ≥ 5% от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб и най-малко 2% по-висока честота (%) в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо (популация за безопасност);
- NHL-007 Степен 3/4 НЛР - всички възникващи по време на лечението нежелани събития от Степен 3 или 4 при най-малко 1% от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб и най-малко 1% по-висока честота в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо (популация за безопасност);
- NHL-007 сериозни НЛР - всички възникващи по време на лечението сериозни нежелани събития при най-малко 1% от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб и най-малко 1% по-висока честота в рамото на леналидомид в сравнение с контролното рамо (популация за безопасност).

ФЛ с едно рамо - Проучване фаза 3:

- NHL-008 НЛР - всички възникващи по време на лечението нежелани събития при ≥ 5% от лекуваните пациенти;
- NHL-008 Степен 3/4 НЛР - всички възникващи по време на лечението нежелани събития от Степен 3 или 4 при 1% от лекуваните пациенти;
- NHL-007 сериозни НЛР - всички възникващи по време на лечението сериозни нежелани събития при 1% от лекуваните пациенти.

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

+ Касае само сериозни нежелани лекарствени реакции.

* Обривът включва предпочитан термин (PT) обрив и макуло-папулозен обрив.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

** Левкопенията включва предпочитан термин (PT) левкопения и намален брой на белите кръвни клетки.
*** Лимфопенията включва предпочитан термин (PT) лимфопения и намален брой на лимфоцитите.

Резюме в табличен вид на нежеланите реакции след пускането на пазара
Освен горепосочените 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 реактивиране на вируса на херпес зостер и на хепатит В	С неизвестна честота Вирусни инфекции, включително реактивиране на вируса на херпес зостер и на хепатит В
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)		Редки Тумор-лизис синдром
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)
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота Остра чернодробна	С неизвестна честота Остра чернодробна

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Системо-органен клас / Предпочитан термин	Всички НЛР / Честота	НЛР степен 3-4 / Честота
	недостатъчност^, токсичен хепатит, цитолитичен хепатит, холестатичен хепатит, смесен цитолитичен/холестатичен хепатит	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^

^ Вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени реакции.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Тератогенност

Леналидомид е структурно сходен с талидомид. Талидомид е известно тератогенно активно вещество при хора, което причинява тежки животозастрашаващи вродени дефекти. При маймуни леналидомид предизвиква малформации, подобни на тези, описани за талидомид (вж. точки 4.6 и 5.3). Ако при хора по време на бременността се приема леналидомид, 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). Появилото се в резултат на лечението НС неутропения, водещо до спиране не леналидомид се наблюдава съответно при 2,2% от пациентите в CALGB 100104 и 2,4% от пациентите в IFM 2005-02. Фебрилна неутропения Степен 4 се съобщава със сходна честота при ремената на поддържащо лечение с леналидомид, в сравнение с ремената на поддържащо приложение на плацебо в двете проучвания (съответно 0,4% спрямо 0,5% [0,4% спрямо 0,5% след започване на поддържащо лечение] при CALGB 100104 и 0,3% спрямо 0% при IFM 2005-02).

Поддържащо 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

- 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 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 на леналидомид с дексаметазон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се свързва с по-малка честота на неутропения Степен 4 (8,5% при Rd и Rd18 в сравнение с MPT (15%). Фебрилна неутропения Степен 4 се наблюдава рядко (0,6% при Rd и Rd18 в сравнение с 0,7% при MPT).

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се свързва с по-малка честота на тромбоцитопения Степен 3 и 4 (8,1% при Rd и Rd18) в сравнение с MPT (11%).

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

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

Комбинацията на леналидомид с мелфалан и преднизон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се свързва с повишена честота на тромбоцитопения Степен 3 и 4 (40,4% при MPR+R/MPR+p), в сравнение с MPp+p (13,7%).

- Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с повишена честота на неутропения Степен 4 (5,1% при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнено с 0,6% при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон). Епизоди на фебрилна неутропения Степен 4 са наблюдавани рядко (0,6% при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнено с 0,0% при пациентите, лекувани с плацебо/дексаметазон).

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с повишена честота на тромбоцитопения Степен 3 и 4 (съответно 9,9% и 1,4% при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнени 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 неутропения Степен 3 или 4 (74,6% при пациентите, лекувани с леналидомид, в

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

сравнение с 14,9% при пациентите на плацебо в проучването фаза 3). Епизоди на фебрилна неутропения Степен 3 или 4 се наблюдават при 2,2% от пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 0,0% при пациентите на плацебо. Леналидомид се свързва с по-висока честота на тромбоцитопения Степен 3 или 4 (37% при пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 1,5% при пациентите на плацебо в проучването фаза 3).

- Пациенти с мантелноклетъчен лимфом

При пациентите с мантелноклетъчен лимфом леналидомид се свързва 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 2). Епизоди на Степен 3 или 4 фебрилна неутропения се наблюдават при 6,0% от пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 2,4% при пациентите в контролното рамо.

- Пациенти с фоликуларен лимфом

Комбинацията от леналидомид с ритуксимаб при фоликуларен лимфом е свързана с по-висок процент на неутропения Степен 3 или 4 (50,7% при пациенти, лекувани с леналидомид/ритуксимаб в сравнение с 12,2% при пациенти, лекувани с плацебо/ритуксимаб). Епизоди на неутропения Степен 3 или 4 са обратими чрез прекъсване на дозата, намаляване и/или поддържащо лечение с растежни фактори. Освен това, фебрилна неутропения се наблюдава рядко (2,7% при пациенти, лекувани с леналидомид/ритуксимаб, в сравнение с 0,7% при пациенти, лекувани с плацебо/ритуксимаб).

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

Венозна тромбоемболия

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 леналиномид в комбинация с мелфалан и преднизон, или при пациенти с мултиплен миелом, миелодиспластични синдроми и мантелноклетъчен лимфом, лекувани с монотерапия с леналидомид (вж. точка 4.5).

Едновременното прилагане на стимулиращи еритропоезата средства или анамнеза за ДВТ също могат да увеличат риска от тромбоза при тези пациенти.

Инфаркт на миокарда

Инфаркт на миокарда се съобщава при пациенти, получаващи леналидомид, особено 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 проучвания 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 TP53 мутация, се свързват с прогресия до ОМЛ при пациенти, които са трансфузионно-зависими и имат аномалията делеция 5q (вж. точка 4.4). Изчисленият 2-годишен кумулативен риск от прогресия до ОМЛ е 13,8% при пациенти с аномалията изолирана делеция 5q в сравнение с 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
Съобщавани са случаи на хипотиреоидизъм и случаи на хипертиреоидизъм (вж. точка 4.4 Нарушения на щитовидната жлеза).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 е докладван при 19/146 (13,0%) от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб спрямо 1/148 (0,7%) пациенти в рамото на плацебо/ритуксимаб. Повечето TFR (18 от 19), съобщени в рамото на леналидомид/ритуксимаб, се появяват по време на първите два цикъла на лечение. Един пациент с ФЛ в рамото на леналидомид/ритуксимаб е имал TFR събитие от Степен 3 спрямо нито един пациент в рамото на плацебо/ритуксимаб. В проучване NHL-008, 7/177 (4,0%) от пациентите с ФЛ са имали TFR; (3 съобщения са за Степен 1 и 4 съобщения са за Степен 2); докато 1 съобщение се счита за сериозно. В проучването NHL-007, TLS се наблюдава при 2 пациенти с ФЛ (1,4%) в рамото на леналидомид/ритуксимаб и нито един пациент с ФЛ в рамото на плацебо/ритуксимаб; нито един от пациентите не е имал нежелани реакции от Степен 3 или 4. TLS се наблюдава при 1 пациент с ФЛ (0,6%) в проучване NHL-008. Това единично събитие е идентифицирано като сериозна нежелана реакция от Степен 3. За проучване NHL-007 не е трябвало пациенти да преустановят 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.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други имуносупресанти. АТС код: L04AX04.

Механизъм на действие
Леналидомид се свързва директно с цереблон, компонент на комлекса на ензима убиквитин лигаза Е3, който включва свързващият увреда на ДНК протеин 1 (DDB1), кулин 4 (CUL4) и регулатора на кулините 1 (Roc1). В хематопоетичните клетки, свързването на леналидомид с цереброна присъединява субстратни протеини Aiolos и Ikaros, лимфоидни транскрипционни фактори, което води до тяхното убиквитиниране и последващо разграждане, което води до директни цитотоксични и имуномодулиращи ефекти.

По-специално, леналидомид инхибира пролиферацията и засилва апоптозата на някои хематопоетични туморни клетки (включително плазмените ММ туморни клетки, туморни клетки на фоликуларен лимфом и тези с делеции на хромозома 5), повишава медиирания от Т-клетките и естествените клетки убийци (NK - Natural Killer) имунитет и повишава броя на NK, Т и NK Т клетките. При МДС с Del (5q), леналидомидът селективно инхибира анормалния клон чрез увеличаване на апоптозата на клетките с Del (5q).
Комбинацията от леналидомид и ритуксимаб повишава ADCC (антитяло-зависима клетъчно-медиирана цитотоксичност) и директната туморна апоптоза в клетките на фоликуларния лимфом.
Също така механизмът на действие на леналидомид включва допълнителни действия като антиангиогенни и проеритропоетични свойства. Леналидомид инхибира ангиогенезата чрез блокиране 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 3 при новодиагностициран мултиплен миелом, в две проучвания фаза 3 при рецидивиращ рефрактерен мултиплен миелом, едно проучване фаза 3 и едно проучване фаза 2 при миелодиспластични синдроми и едно проучване фаза 2 при мантелноклетъчен лимфом, и в едно проучване фаза 3 и едно проучване 3b в iNHL, както е описано по-долу.

Новодиагностициран мултиплен миелом

- Поддържащо лечение с леналидомид при пациенти, подложени на АТСК

Ефикасността и безопасността на поддържащо лечение с леналидомид е оценено в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи проучвания фаза 3, с 2 рамена, паралелно групови, 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 първоначалното 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 [illegible]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 крайната точка за обща преживяемост не е било възможно да се оцени. Общо 460 пациенти са рандомизирани: 231 пациенти на леналидомид и 229 пациенти на плацебо. Демографските и свързаните с болестта характеристики са балансирани между двете групи.

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), показва 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 дата на заключване 1 февруари 2016 г.

Таблица 7. Резюме на общите данни за ефекасност

	Леналидомид (N = 231)	Плацебо (N = 229)
Оценена от изследователя ПБП		
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]; с 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, 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)	44,6 (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** (4,1; 119,5)

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

[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 групи на лечение.

[d] p-стойността е на базата на нестратифициран логаритмичен рангов 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 дек. 2009 г. и 01 фев. 2016 г.

IFM 2005-02

Подходящи са пациенти на възраст < 65 години при диагностицирането, подложени на АТСК и постигнали най-малко 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 токсичност, водеща до ограничаване на дозата) 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 е ПБП, определена от рандомизирането до датата на прогресия или смърт, което се случи първо; в проучването крайната точка за обща преживяемост не било възможно да се оцени. Рандомизирани са общо 614 пациенти: 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 на плацебо не се разрешава да преминат на леналидомид преди прогресиране на болестта. Рамото на леналидомид спира лечение, 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 планиран междинен анализ, при използване на гранична дата 7 юли 2010 г. (31,4 месеца проследяване) показват 48% снижение на риска в полза на леналидомид по отношение прогресиране на болестта или смърт (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,) в рамото на плацебо.

Ползата по отношение на ПБП е по-малка в подгрупата пациенти с ПО, в сравнение с 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; 52,2) 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 за 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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.

- 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 05 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 01 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 × 8) (N = 263)	**Rd (4-седмични цикли × 6)** (N = 260)
ПБП, оценена от IRAC (месеци)		
Медиана[a] на времето на ПБП, в месеци (95%	**41,7** (33,1; 51,5)	**29,7** (24,8; 37,8)

	Начално лечение	
	RVd (3-седмични цикли × 8) (N = 263)	**Rd (4-седмични цикли × 6)** (N = 260)
ДИ)[b]		
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; 98,0)
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)
≥ МДЧО	153 (58,2)	83 (31,9)
Проследяване (месеци)		
Медиана[e] (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] Средно проследяване се изчислява от датата на рандомизиране.

Дата на заключване на данните = 01 декември 2016 г.

Актуализираните резултати за ОП при дата на заключване на данните 01 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.

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

Безопасността и ефикасността на леналидомид са оценени в едно, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 3 (MM-020), с 3 рамена, при пациенти, които са най-малко 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 рамената 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. Дексаметазонът 40 mg е даван веднъж дневно на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-ри ден от всеки 28-дневен цикъл. Началната доза и схемата за Rd и Rd18 са адаптирани в съответствие с възрастта

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

и бъбречната функция (вж. точка 4.2). Пациентите > 75 години получават доза дексаметазон от 20 mg веднъж дневно на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-и ден от всеки 28-дневен цикъл. 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 данни и свързаните със заболяването начални характеристики на пациентите са добре балансирани и в 3-те 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 клирънс [CLcr] < 30 ml/min). Медианата на възрастта е 73 и в 3-те рамена.

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

Таблица 9. Резюме на данните за общата ефикасност

	Rd (N = 535)	**Rd18 (N = 541)**	**MPT (n=547)**
Оценена от изследователя ПБП (месеци)			
Медиана[a] на времето до ПБП, месеци (95% ДИ)[b]	26,0 (20,7; 29,7)	21.0 (19,7; 22,4)	21.9 (19,8; 23,9)
КР [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 до ПБП2, месеци (95% ДИ)[b]	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
КР [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 на времето до[a] ОП, месеци (95% ДИ)[b]	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
КР [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] (min, max): 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)	71 (13,0)
МДЧО	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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; КР = 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 базирана върху оценката по Kaplan-Meier.

[b] 95%-ният ДИ за медианата.

[c] На базата на модела на Cox за пропорционални рискове, сравняващ рисковите функции, свързани с посочените рамене на лечение.

[d] p-стойността е базирана върху нестратифицирания log-rank тест на различия в кривата на Kaplan-Meier между посочените рамене на лечение.

[e] Експлораторна крайна точка (IIb/II2)

[e] Медианата е универиатната статистика без корекции за отстраняване.

[f] 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 са неподходящи за трансплантация

Безопасността и ефикасността на леналидомид са оценени в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо проучване фаза 3 с 3 рамена (MM-015) при пациенти, които са на 65-годишна възраст или по-възрастни и имат серумен креатинин < 2,5 mg/dl. Проучването сравнява леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон (MPR) с 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 рамена за лечение. Пациентите са стратифицирани при рандомизацията по възраст (≤ 75 спр. > 75 години) и стадий (ISS; стадии I и II спр. 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 9 цикъла поради непоносимост, преминават на поддържаща терапия, започвайки с леналидомид 10 mg перорално на 1-ви до 21-и 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 характеристики на пациентите на изходното ниво са добре балансирани и в 3-те рамена; отбелязване е, че приблизително 50% от пациентите, включени във всяко рамо, имат следните характеристики; ISS стадий III и креатининов клирънс < 60 ml/min. Медианата на възрастта е 71 в рамената на MPR+R и MPR+p и 72 в рамото на MPp+p.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Един анализ на ПБП, ПБП2, ОП с дата на заключване на данните април 2013 г., при който медианата на времето на проследяване за всички преживели пациенти е 62,4 месеца, резултатите от проучването са представени в Таблица 10.

Таблица 10. Резюме на данните за общата ефикасност

	MPR+R (n=152)	**MPR+p (n=153)**	**MPp+p (n=154)**
Оценена от изследователя ПБП (месеци)			
Медиана[a] на времето до ПБП, месеци (95% ДИ)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15;7)	13,1 (12,0; 14,8)
КР [95% ДИ][c]; 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)[c]			
Медиана[a] PFS на времето до ПБП2, месеци (95% ДИ)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
КР [95% ДИ]c; 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 до[a] ОП, месеци (95% ДИ)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
КР [95% ДИ]c; 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 (min, max): всички пациенти	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Оценен от изследователя отговор на миелома 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 на миелома, оценена от изследователя (ПО+ЧО) (месеци)			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	MPR+R (n=152)	MPR+p (n=153)	MPp+p (n=154)
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; КР = Коефициент на риска; М = мелфалан; NE = не може да бъде оценено; ОП = обща преживяемост; р = плацебо; П = преднизон; ПЗ = прогресиращо заболяване; ЧО = частичен отговор; R = леналидомид; СЗ = стабилно заболяване; МДЧО = много добър частичен отговор.

[a] Медианата се базира върху изчислението по Kaplan-Meier

[¤] 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

Едно открито, рандомизирано, многоцентрово, фаза 3 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 в рамото на леналидомид/ниска 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 на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-и ден на всеки 28 дни. 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.

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 3 (MM-009 и MM-010) на лечение с леналидомид плюс дексаметазон срещу дексаметазон, прилаган самостоятелно, при пациенти с мултиплен миелом с предходно лечение. От 353 пациенти в проучванията MM-009 и MM-010, които са получавали леналидомид/дексаметазон, 45,6% са били на 65 годишна възраст или повече. От изследваните 704 пациенти в проучванията MM-009 и MM-010 44,6% са били на 65 годишна възраст и повече.

В двете проучвания пациентите от групата на леналидомид/дексаметазон (лен/декс) са приемали 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

до 40 mg перорално веднъж дневно в дните 1 до 4 от всеки 28-дневен цикъл след първите 4 цикъла от терапията. И в двете проучвания лечението е продължавало до прогресия на заболяването. И в двете проучвания е било позволено адаптиране на дозата в зависимост от клиничните и лабораторни резултати.

И в двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е била времето до прогресия (ВДП). Общо 353 пациенти са били оценени в проучването MM-009; 177 в групата на лен/декс и 176 в групата на плацебо/декс и общо 351 пациенти са били 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 били сравними между групите на лен/декс и на плацебо/декс. Медианата на възрастта и за двете популации пациенти е била 63 години при сравнимо съотношение на мъже и жени. Статусът по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group performance status), както и броят и видът на предварителните терапии са били сравними между двете групи.

Предварително планираните междинни анализи и на двете проучвания са показали, 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 са довели 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 напериода 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 била 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 преживяемост без прогресия е била 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 била 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 групата 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 с 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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

Крайна точка	лен/декс (n=353)	плацебо/декс (n=351)	
Време до събитието			**КР [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 [0,28; 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 Едногодишна 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 на лечението			**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 логаритмично преобразуван ренков тест, сравняващ кривите на преживяемост между групите на лечение.

b: Двустранен коригиран за продължителност хи квадрат тест

Миелодиспластични синдроми

Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени при пациенти с трансфузионно-зависима анемия, дължаща се на миелодиспластични синдроми с нисък или междинен риск-1, свързани с цитогенетична аномалия делеция 5q, със или без допълнителни цитогенетични аномалии, в две основни проучвания: фаза 3, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, проучване с 3 рамена на две дози перорален леналидомид (10 mg и 5 mg) спрямо плацебо (MDS-004); и фаза 2, многоцентрово, отворено проучване с едно рамо на леналидомид (10 mg) (MDS-003).

Представените по-долу резултати представляват популацията с намерение за лечение, изследвана в MDS-003 и MDS-004; като резултатите в подпопулацията с изолирана Del (5q) също са показани отделно.

В проучване MDS-004, в което 205 пациенти са еднакво рандомизирани да получават леналидомид 10 mg, 5 mg или плацебо, първичният анализ на ефикасността се състоеше от сравнение на нивата на отговор при трансфузионна зависимост на рамената с 10 mg и 5 mg леналидомид спрямо рамото с плацебо (двойно-сляпа фаза от 16 до 52 седмици и отворена до обща от 156 седмици). При пациентите, които не са имали данни за поне незначителен еритроиден отговор след 16 седмици, лечението е трябвало да бъде прекратено. Пациенти, които са имали данни за поне малък еритроиден отговор, можели да продължат терапията до еритроиден рецидив, 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 разрешено

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

преминат от плацебо към 5 mg леналидомид или да продължат лечението с леналидомид при по-висока доза (5 mg до 10 mg).

В проучване MDS-003, при което 148 пациенти са получавали леналидомид в доза от 10 mg, първичният анализ на ефикасността се състоял от оценка на ефикасността на лечението с леналидомид за постигане на хематопоетично подобрение при пациенти с миелодиспластични синдроми с нисък или среден риск-1.

Таблица 12. Обобщение на резултатите за ефикасност – проучвания MDS-004 (двойно-сляпа фаза) и MDS-003, крайна точка за популация с намерение за лечение

Крайна точка	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 кръвопреливане (≥ 182 дни) #	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Независимост от кръвопреливане (≥ 56 дни) #	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Средно време до независимост от кръвопреливане (седмици)	4,6	4,1	0,3	4,1
Средна продължителност на независимост от кръвопреливане (седмици)	НД∞	НД	НД	114,4
Средно увеличение на Hgb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

† Пациенти, лекувани с леналидомид 10 mg на 21 дни от 28-дневни цикли
†† Пациенти, лекувани с леналидомид 5 mg на 28 дни от 28-дневни цикли
* По-голямата част от пациентите на плацебо са прекратили двойно-сляпото лечение поради липса на ефикасност след 16 седмици лечение, преди да навлязат в откритата фаза
# Свързано с повишаване на Hgb от ≥ 1g/dL
∞ Не е достигнато (т.е. медианата не е достигната)

В MDS-004 значително по-голяма част от пациентите с миелодиспластични синдроми са постигнали първичната крайна точка на независимост от кръвопреливане (>182 дни) с леналидомид 10 mg в сравнение с плацебо (55,1% спрямо 6,0%). Сред 47-те пациенти с цитогенетична аномалия изолирана Del (5q) и лекувани с леналидомид 10 mg, 27 пациенти (57,4%) са постигнали независимост от кръвопреливане на червени кръвни клетки.

Средното време до независимост от кръвопреливане в групата с леналидомид 10 mg е 4,6 седмици. Средната продължителност на независимост от кръвопреливане не е достигната в нито едно от лечебните рамена, но трябва да надвишава 2 години за пациентите, лекувани с леналидомид. Средното увеличение на хемоглобина (Hgb) спрямо изходното ниво в групата с 10 mg е 6,4 g/dL.

Допълнителните крайни точки на проучването включват цитогенетичен отговор (в групата с 10 mg големи и второстепенни цитогенетични отговори са наблюдавани съответно при 30,0% и 24,0% от пациентите), оценка на свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) и прогресия до остра миелоидна левкемия. Резултатите от цитогенетичния

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

отговор и HRQoL са в съответствие с констатациите на първичната крайна точка и в полза на лечението с леналидомид в сравнение с плацебо.

В MDS-003 голяма част от пациентите с миелодиспластични синдроми са постигнали независимост от кръвопреливане (>182 дни) с леналидомид 10 mg (58,1%). Средното време до независимост от кръвопреливане е 4,1 седмици. Средната продължителност на независимост от кръвопреливане е 114,4 седмици. Средното увеличение на хемоглобина (Hgb) е 5,6 g/dL. Голям и малък цитогенетичен отговор са наблюдавани 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 средства, стимулиращи еритропоезата.

Мантелноклетъчен лимфом

Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени при пациенти с мантелноклетъчен лимфом във фаза 2, многоцентрово, рандомизирано отворено проучване спрямо единичен агент по избор на изследователя при пациенти, които са били рефрактерни към последния им режим или са имали рецидив един до три пъти (проучване MCL-002). Включени са пациенти на възраст най-малко 18 години с хистологично доказан МКЛ и измеримо чрез КТ заболяване. От пациентите се изисква да са получили адекватно предишно лечение с поне един предходен комбиниран режим на химиотерапия. Освен това пациентите не трябва да отговарят на условията за интензивна химиотерапия и/или трансплантация по време на включване в проучването. Пациентите са рандомизирани 2:1 към леналидомид или към контролната група. Избраното от изследователя лечение е избрано преди рандомизирането и се състои от монотерапия с хлорамбуцил, цитарабин, ритуксимаб, флударабин или гемцитабин.

Леналидомид е прилаган перорално 25 mg веднъж дневно през първите 21 дни (Д1 до Д21) от повтарящи се 28-дневни цикли до прогресия или неприемлива токсичност. Пациентите с умерена бъбречна недостатъчност трябва да получават по-ниска начална доза леналидомид 10 mg дневно по същата схема.

Изходните демографски данни са сравними между рамото на леналидомид и контролното рамо. И двете популации пациенти показват средна възраст от 68,5 години със сравнимо съотношение мъже и жени. Състоянието на ефективността по ECOG е сравнимо между двете групи, както и броят на предишните терапии.

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването MCL-002 е преживяемост без прогресия (PFS).

Резултатите за ефикасност за популацията с намерение за лечение (ITT) са оценени от Независимия комитет за преглед (IRC) и са представени в таблица 13 по-долу.

Таблица 13. Обобщение на резултатите за ефикасност – проучване MCL-002, популация с намерение за лечение

	Рамо с леналидомид N = 170	**Контролно рамо** N = 84
Преживяемост без прогресия (PFS) **Медиана на PSF**[a] [95% ДИ][b] (седмици)	37,6 [24,0, 52,6]	22,7 [15,9, 30,1]
Последователен коефициент на риск (КР) (95% ДИ)[c]	0,61 [0,44, 0,84]	
	0,004	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	Рамо с леналидомид N = 170	**Контролно рамо** N = 84
Последователен лорагитмичен тест, p-стойност[e]		
Отговор[a], n (%) Пълен отговор (ПО)	8 (4,7)	0 (0,0)
Частичен отговор (ЧО) Стабилно заболяване (СЗ) Прогресиращо заболяване (ПЗ) Не е проведено/Липсващо	60 (35,3) 50 (29,4) 34 (20,0) 18 (10,6)	9 (10,7) 44 (52,4) 26 (31,0) 5 (6,0)
ORR (CR, CRu, ЧО), n (%) [95% ДИ][c] p-стойност[e]	68 (40,0) [32,58, 47,78] < 0,001	9 (10,7)[d] [5,02, 19,37]
CRR (CR, CRu), n (%) [95% ДИ][c] p-стойност[e]	8 (4,7) [2,05, 9,06] 0,043	0 (0,0) [95,70, 100,00]
Продължителност на отговора, медиана[a] [95% ДИ] (седмици)	69,6 [41,1, 86,7]	45,1 [36,3, 80,9]
Обща преживяемост **КР** [95% ДИ][c] Логаритмичен тест, p-стойност	0,89 [0,62, 1,28] 0,520	

ДИ = доверителен интервал; CRR = степен на пълно повлияване; CR = пълен отговор; CRu = пълен отговор, непотвърден; DMC = Data Monitoring Committee; ITT = намерение за лечение; КР = коефициент на риска; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; НП = неприложимо; ORR = обща степен на повлияване; ПЗ = прогресиращо заболяване; ПБП = преживяемост без прогресия; ЧО = частичен отговор; ТСК = трансплантация на стволови клетки; СЗ = стабилно заболяване; СГ = стандартна грешка.

[a] Медианата се основава на оценката на KM.

[b] Диапазонът е изчислен като 95% ДИ за средното време на преживяемост.

[c] Средната стойност и медианата са едномерни статистики без корекция за цензуриране.

[d] Стратификационните променливи включват времето от диагнозата до първата доза (< 3 години и ≥ 3 години), времето от последната предишна системна антилимфомна терапия до първата доза (< 6 месеца и ≥ 6 месеца), предишна ТСК (да или не) и MIPI на изходно ниво (нисък, среден и висок риск).

[e] Последователният тест се основава на претеглена средна стойност на логаритмична тестова статистика, като се използва нестратифициран логаритмичен тест за увеличаване на размера на извадката и нестратифициран логаритмичен тест на първичния анализ. Претеглените се основават на наблюдавани събития по време на провеждането на третата среща на DMC и на разликата между наблюдаваните и очакваните събития по време на първичния анализ. Представени са свързаният последователен КР и съответният 95% ДИ.

В проучване MCL-002 в популацията с намерение за лечение (ITT) е имало общо видимо увеличение на смъртните случаи в рамките на 20 седмици в рамото на леналидомид 22/170 (13%) спрямо 6/84 (7%) в контролното рамо. При пациенти с голям туморен товар съответните стойности 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 рецидивиращ/рефрактерен iNHL, включително фоликуларен лимфом във фаза 3, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо контролирано проучване (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Общо 358 пациенти на възраст най-малко 18 години с хистологично потвърден МЗЛ (маргинално-зонов лимфом, MZL) или Степен 1, 2 или 3а фоликуларен лимфом (CD20+ чрез поточна цитометрия или хистохимия), оценени от изследователя или местния патолог, са били рандомизирани в съотношение 1:1. Пациентите са били лекувани преди това с поне една предходна системна химиотерапия, имунотерапия или химиоимунотерапия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Демографските и свързаните с болестта изходни характеристики са сходни в двете групи на лечение.

Основната цел на проучването е да се сравни ефикасността на леналидомид в комбинация с ритуксимаб към ритуксимаб плюс плацебо при пациенти с рецидивирал/рефрактерен фоликуларен лимфом Степен 1, 2 или 3а или МЗЛ. Определянето на ефикасността се основава на PFS като първична крайна точка, както е оценено от IRC с помощта на критериите на IWG от 2007 г., но без позитронно-емисионна томография (PET).

Вторичните цели на проучването бяха да се сравни безопасността на леналидомид в комбинация с ритуксимаб спрямо ритуксимаб плюс плацебо. Допълнителни второстепенни цели бяха да се сравни ефикасността на ритуксимаб плюс леналидомид спрямо ритуксимаб плюс плацебо, като се използват следните други параметри на ефикасност: обща степен на повлияване (ORR), пълен отговор (CR) и продължителност на отговор (DoR) от IWG 2007 без PET и ОП.

Резултатите от общата популация, включително ФЛ и МЗЛ, показват, че при медиана на проследяване от 28,3° месеца, проучването е постигнало своята първична крайна точка на PFS с коефициент на риск (HR) (95% доверителен интервал [ДИ]) от 0,45 (0,33, 0,61) p-стойност < 0,0001. Резултатите от ефикасността от популацията от фоликуларен лимфом са представени в Таблица 14.

Таблица 14. Резюме на данните за ефикасност при фоликуларен лимфом - проучване CC-5013-NHL-007

	ФЛ (n = 295)	
	Леналидомид и ритуксимаб (n = 147)	Плацебо и ритуксимаб (n = 148)
Преживяемост без прогресия (PFS) (Правила за цензура на EMA)		
Медиана на PSF[a] (95% ДИ) (месеци)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
Коефициент на риск (HR) (95% ДИ)	0,40 (0,29; 0,55)[b]	
p-стойност	< 0,0001[c]	
Обективен отговор[d] (CR + PR) 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	36,6	15,5

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	ФЛ (n = 295)	
	Леналидомид и ритуксимаб (n = 147)	Плацебо и ритуксимаб (n = 148)
отговор[d] (медиана) (месеци) 95 % ДИ[a]	(24,9; NE)	(11,2; 25,0)
Обща преживяемост[d,e] (ОП)		
Процент на ОП за 5 години, n (%) 95% ДИ	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
КР [95 % ДИ]	0,49 (0,28; 0,85)[b]	
Проследяване		
Средна продължителност на проследяването (min, max) (месеци)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

[a] Медианата се базира върху изчислението по Kaplan-Meier

[b] Коефициентът на риск и неговият доверителен интервал са оценени от нестратифициран модел на пропорционален риск на Кокс

[c] P-стойност от логаритмичен тест

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

[e] При средно проследяване от 66,14 месеца имаше 19 смъртни случая в рамото R^2 и 38 смъртни случая в контролното рамо

[f] Точен доверителен интервал за биномно разпределение.

Фоликуларен лимфом за пациенти, рефрактерни към ритуксимаб

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Общо 232 пациенти, които са били на възраст най-малко 18 години с хистологично потвърден фоликуларен лимфом (Степен 1, 2, 3а или МЗЛ), според оценката на изследователя или местния патолог, са били включени в началния период на лечение с 12 цикъла на леналидомид плюс ритуксимаб. Пациентите, постигнали CR/CRu, PR или SD до края на периода на индукционното лечение, бяха рандомизирани да влязат в периода на поддържащо лечение. Всички включени пациенти трябва да са били лекувани преди това с поне една предходна системна антилимфомна терапия. За разлика от проучването NHL-007, проучването NHL-008 включва пациенти, които са рефрактерни към ритуксимаб (без отговор или рецидив в рамките на 6 месеца от лечението с ритуксимаб или които са били двойно рефрактерни към ритуксимаб и химиотерапия).

По време на периода на индукционното лечение, леналидомид 20 mg се дава на 1-21 дни от повтарящи се 28-дневни цикли за до 12 цикъла или до неприемлива токсичност, или оттегляне на съгласието или прогресиране на заболяването. Дозата на ритуксимаб е 375 mg/m^2 всяка седмица в цикъл 1 (дни 1, 8, 15 и 22) и в ден 1 от всеки друг 28-дневен цикъл (цикли 3, 5, 7, 9 и 11) до 12 терапевтични цикъла. Всички изчисления на дозите за ритуксимаб се основават на телесната повърхност на пациента (ТПП) и действителното тегло.

Представените данни се основават на междинен анализ, фокусиран върху периода на индукционно лечение с едно рамо. Определянето на ефикасността се основава на обща степен на повлияване (ORR) по най-добър отговор като първична крайна точка, която се използва модификация на критериите за отговор на Международната работна група от

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

1999 г. (IWGRC). Вторичната цел беше да се оценят други параметри на ефикасност, като продължителност на отговор (ПрО, DoR).

Таблица 15. Резюме на общите данните за общата ефикасност (период на индуцкионно 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 (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+CRu)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Брой участници	**n = 127**	**n = 45**	**n = 82**	**n = 104**	**n = 35**	**n = 69**
% пациенти с ПрО[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 ПрО[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; ПрО = продължителност на отговор; ФЛ = фоликуларен лимфом

[a] Първичната популация на анализа за това проучване е популация с оценка на ефикасността на индукцията (IEE)

[b] Продължителността на отговора се дефинира като времето (месеци) от първоначалния отговор (поне PR) до документираната прогресия на заболяването или смърт, което от двете настъпи първо

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

Забележки: Анализът се извършва само за пациенти, които са постигнали PR или по-добър след датата на първата доза на индукционната терапия и преди всяко лечение в поддържащия период и всяка последваща антилимфомна терапия в индукционния период. Процентът се основава на общия брой участници.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата (EMA) е предоставила специфично за продукта леналидомид освобождаване от задължение, което се прилага за всички подгрупи на педиатричната популация при състояния на зрели В-клетъчни неоплазми (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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

лекарствения продукт. Относителната експозиция на S- и R-енантиомерите на леналидомид в плазмата е 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 Cmax 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.

Разпределение
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 25 mg/ден и лекарственият продукт е неоткриваем в спермата на здрав индивид 3 дни след спиране на веществото (вж. точка 4.4).

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

По-голямата част от леналидомид се елиминира чрез екскреция с урината. Делът на бъбречна екскреция от общия клиренс при индивиди с нормална бъбречна функция е 90%, като 4% от леналидомида се елиминира чрез фецеса.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 клиърънс на леналидомид надвишава степента на гломерулна филтрация и следователно се секретира поне в известна степен активно.

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, миелодиспластични синдроми и мантелноклетъчен лимфом.

Хора в 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 клиърънса на леналидомид (експозицията в плазмата). Тъй като е по-вероятно пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, трябва внимателно подбиране на дозата и би било разумно да се следи бъбречната функция.

Бъбречно увреждане
Фармакокинетиката на леналидомид е проучена при пациенти с бъбречно увреждане, дължащо се на немалигнени заболявания. В това проучване се използват два метода за класифициране на бъбречната функция: креатининов клиърънс на урината, измерен в рамките на 24 часа, и креатининов клиърънс, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault. Резултатите показват, че с намаляването на бъбречната функция (< 50 ml/min) тоталният клиърънс 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 смесената група пациенти с нормална бъбречна функция и пациенти с леко бъбречно увреждане. Полуживотът на леналидомид се повишава от около 3,5 часа при индивиди с креатининов клиърънс > 50 ml/min до над 9 часа при индивиди с увредена бъбречна функция < 50 ml/min. Бъбречното увреждане, обаче, не променя пероралната абсорбция на леналидомид. Cmax 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 лекото чернодробно увреждане не повлиява клиърънса 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 клиърънса 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. Находките при това проучване показват

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 били > 2 000 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, базирано 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 мутагенността 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. 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:
Безводна лактоза
Микрокристална целулоза (Е460)
Кроскармелоза натрий (Е468)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Магнезиев стеарат (E470b)

Състав на празната капсула:
Леналидомид Гриндекс 2,5 mg твърди капсули:
Титанов диоксид (E171)
Желатин
Брилянтно синьо FCF - FD&C Blue 1 (E133)
Жълт железен оксид (E172)

Леналидомид Гриндекс 5 mg твърди капсули:
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Леналидомид Гриндекс 7,5 mg твърди капсули:
Титанов диоксид (E171)
Желатин
Жълт железен оксид (E172)

Леналидомид Гриндекс 10 mg твърди капсули:
Титанов диоксид (E171)
Желатин
Жълт железен оксид (E172)
Брилянтно синьо FCF - FD&C Blue 1 (E133)

Леналидомид Гриндекс 15 mg твърди капсули:
Титанов диоксид (E171)
Желатин
Брилянтно синьо FCF - FD&C Blue 1 (E133)

Леналидомид Гриндекс 20 mg твърди капсули:
Титанов диоксид (E171)
Желатин
Брилянтно синьо FCF - FD&C Blue 1 (E133)
Жълт железен оксид (E172)

Леналидомид Гриндекс 25 mg твърди капсули:
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Печатно мастило:
Шеллак (E904)
Пропиленгликол (E1520)
Черен железен оксид (E172)
Калиев хидроксид (E525)
Амонячен разтвор, концентриран (E527)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

AL/PVC/Aclar/PVC Блистери.

Опаковки по 7 или 21 капсули.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да се отварят или смачкват. Ако прах от леналидомид влезе в контакт с кожата, тя трябва да се измие незабавно и обилно със сапун и вода. Ако леналидомид влезе в контакт с лигавици, те трябва да се промият обилно с вода.

Здравните специалисти и лицата, които се грижат за пациентите трябва да носят ръкавици за еднократна употреба, когато боравят с блистера или капсулата. След това ръкавиците трябва да се свалят внимателно, за да се предотврати излагане на кожата, да се поставят в запечатваща се пластмасова полиетиленова торбичка и да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. След това ръцете трябва да се измият обилно със сапун и вода. Жени, които са бременни или подозират, че може да са бременни, не трябва да боравят с блистера или капсулата (вж. точка 4.4).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се върнат на фармацевта за безопасно изхвърляне в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AS GRINDEKS.
Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Латвия
Телефон: +371 67083205
Е-майл: grindeks@grindeks.com

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Леналидомид Гриндекс 2,5 mg твърди капсули: 20190264
Леналидомид Гриндекс 5 mg твърди капсули: 20190265
Леналидомид Гриндекс 7,5 mg твърди капсули: 20190266
Леналидомид Гриндекс 10 mg твърди капсули: 20190267
Леналидомид Гриндекс 15 mg твърди капсули: 20190268
Леналидомид Гриндекс 20 mg твърди капсули: 20190269
Леналидомид Гриндекс 25 mg твърди капсули: 20190270

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.11.2019
Дата на последно подновяване: 20.12.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2025