КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20200210/11/12/13
Разрешение № 10-05-2024
BG/MA/MP - 65-428-31/
Одобрение № ...../

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ

Леналидомид G.L. 5 mg твърди капсули
Lenalidomide G.L. 5 mg hard capsules
Леналидомид G.L. 10 mg твърди капсули
Lenalidomide G.L. 10 mg hard capsules
Леналидомид G.L. 15 mg твърди капсули
Lenalidomide G.L. 15 mg hard capsules
Леналидомид G.L. 25 mg твърди капсули
Lenalidomide G.L. 25 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Леналидомид G.L. 15 mg твърди капсули
Всяка капсула съдържа 15 mg леналидомид (lenalidomide).
Помощно (и) вещество (а) с известно действие:
Всяка капсула съдържа 120 mg лактоза.

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Леналидомид G.L. 5 mg твърди капсули
Тъмнозелено непрозрачно капаче и бежово непрозрачно тяло, капсула с размер № 2, с дължина 18 - 19 mm, с надпис отпечатан с черно мастило „LP" на капачето и „638" на тялото и пълна с бял прах.

Леналидомид G.L. 10 mg твърди капсули
Наситено жълто непрозрачно капаче и сиво непрозрачно тяло, капсула с размер № 0, с дължина 21 - 22 mm, с надпис отпечатан с черно мастило „LP" на капачето и „639" на тялото и пълна с бял прах.

Леналидомид G.L. 15 mg твърди капсули

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Светло непрозрачно капаче и светлосиво непрозрачно тяло, капсула с размер № 2, с дължина 18-19 mm, с надпис отпечатан с черно мастило "LP" на капачето и"640" на тялото и пълна с бял прах.

Леналидомид G.L. 25 mg твърди капсули
Бяло непрозрачно капаче и бяло непрозрачно тяло, капсула с размер № 0, с дължина 21-22 mm, с надпис отпечатан с черно мастило „LP" на капачето и „642" на тялото и пълно с бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Леналидомид G.L. 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 множествен миелом, който не са подходящи за трансплантация.

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

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

Мантелноклетъчен лимфом
Леналидомид G.L. 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 G.L. в комбинация с ритуксимаб (анти-CD20 антитяло) е показан за лечение на възрастни пациенти с предварително лекуван фоликуларен лимфом (степен 1- 3а).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението с Леналидомид G.L. трябва да се наблюдава от лекар с опит в прилагането на противоракова терапия.

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 токсична степен 3-4, за които се смята, че е свързана с леналидомид.
- В случай на неутропения трябва да се обмисли обмисли прилагането на растежни фактори при лечението на пациентите.
- Ако са изминали по-малко от 12 часа след пропусната доза, пациентът може да приеме дозата. Ако са изминали повече от 12 часа след пропуснатата доза в обичайния час, пациентът не трябва да приема дозата, а да приема следващата доза в обичайния час на следващия ден

Дозировка

Новодиагностициран мултиплен миелом (НДММ)

- Леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия на заболяването при пациенти, които не са подходящи трансплантация

Лечението с леналидомид не трябва да се започва, ако абсолютният брой на неутрофилите (АБН) е <1,0 x 10^9/ l и/или броя на тромбоцитите е <50 x 10^9/l.

Препоръчителна доза

Препоръчителната начална доза леналидомид е 25 mg перорално веднъж дневно на 1 до 21-и ден от повтарящи се 28-дневни цикли.

Препоръчителната доза дексаметазон е 40 mg перорално веднъж дневно на 1-и, 8-и, 15-и и 21-ви ден от повтарящи се 28-дневни цикли.

Пациентите могат да продължат терапията с леналидомид и дексаметазон, прилаган до прогресия на заболяването или до поява на 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 за двата лекарствени продукта може да се извършва поотделно.

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до <25 x 10^9/l Обратно покачване до ≥50 x 10^9/l	Прекратете лечението с леналидомид до края на цикъла[a] Продължете лечението на леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

[a] Ако ограничаваща доза токсичността (ОДТ) се появява сле ден 15 от даден цикъл, приложението на леналидомид ще бъде прекъснато най-малко през останалата от текущия 28-дневен цикъл.

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН)- неутропения*

При неутрофили	Препоръчителен курс на лечение[a]
Първи спад до <0.5 x 10^9/l Обратно покачване до ≥1 x 10^9/l когато единствения наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно
Обратно покачване до ≥0.5 x 10^9/l когато 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 Обратно покачване до ≥0.5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението на леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво веднъж дневно

[a] По преценка на лекаря, ако неутропенията е единствената токсичност при всяко ниво на дозата, добавете гранулоцитен колоний стимулиращ фактор (G-CSF) и поддържайте нивото на дозата 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(без хематологична токсичност за най-малко 2 последователни цикъла: АБН ≥1,5 x 10^9/l с брой тромбоцити ≥ 100 x 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 x 10^9/l и/или броят на тромбоцитите е < 50 x 10^9/l.

Препоръчителната начална доза е леналидомид 25 mg перорално веднъж дневно в 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, вижте точка 5.1 и съответната Кратка характеристика на продукта.

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

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

- *Стъпки за редуциране на дозата*

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

[a] Редуцирането на дозата за всички продукти може да става поотделно
[b] Леналидомид G.L. *не се предлага в доза от 2,5 mg. Моля, използвайте друг наличен на пазара лекарствен продукт, съдържащ 2,5 mg.*

- *Тромбоцитопения*

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

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Първи спад до <0.5 x 10^9/l Обратно покачване до ≥1 x 10^9/l, когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете 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 приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

За всеки следващ спад под < 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид 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.

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

Лечение с леналидомид не трябва да се започва, ако АБН е < 1,5 x 109/l и/или броят тромбоцити е < 75 x 10^9/l.

Препоръчителна доза

Препоръчителната начална доза е леналидомид 10 mg перорално веднъж дневно в дните 1-ви до 21-ви от повтарящи се 28-дневни цикли за максимум 9 цикъла, мелфалан 0,18 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящи се 28-дневни цикли, преднизон 2 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящи се 28-дневни цикли. Пациентите, които завършат 9 цикъла или които не са в състояние да завършат комбинираната терапия поради непоносимост, се лекуват с монотерапия с леналидомид, както следва: 10 mg перорално веднъж дневно на 1-ви до 21-ви ден от повтарящи 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[b]	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[c]	Неприложимо	0,25 mg/kg

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

[b] Леналидомид G.L.не се предлага в доза от 7,5 mg. Моля, използвайте друг наличен на пазара лекарствен продукт, съдържащ 7,5 mg.

[c] Леналидомид G.L.не се предлага в доза от 2,5 mg. Моля, използвайте друг наличен на пазара лекарствен продукт, съдържащ 2,5 mg.

- *Тромбоцитопения*

При тробоцити	Препоръчителен курс на лечение
Първи спад до <25 x 109/l Обратно покачване до ≥25 x 10^9/L	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид и мелфалан на дозово ниво -1
За всеки следващ спад под 30 x 10^9/l Обратно покачване до ≥30 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2 или -3) веднъж дневно.

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Първи спад до <0.5 x 10^9/l Обратно покачване до ≥0,5 x 10^9/l, когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид с началната доза веднъж дневно
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

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
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.

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

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

Препоръчителна доза

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

- *Стъпки за редуциране на дозата*

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

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

- *Тромбоцитопения*

При тробоцити	Препоръчителен курс на лечение
Първи спад до <50 x 109/l Обратно покачване до ≥ 30 x 10^9/L	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под 30 x 10^9/l Обратно покачване до ≥30 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2 или -3) веднъж дневно.

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения*

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

а 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 повтарящи 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 тробоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до <0,5 x 10^9/l Обратно покачване до ≥ 30 x 10^9/L	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете приема на леналидомид на дозово ниво -1 веднъж дневно
За всеки следващ спад под 30 x 10^9/l Обратно покачване до ≥30 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2 или -3) веднъж дневно. Да не се дозира под 5 mg веднъж дневно.

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения*

При АБН	Препоръчителен курс на лечение[a]
Спад до <0,5 x 10^9/l Обратно покачване до ≥0,5 x 10^9/l, когато единственият наблюдаван токсичен ефект е неутропения	Прекъснете лечението с леналидомид 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 под 0,5 x 10^9/l Обратно покачване до ≥ 0,5 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1, -2 или -3) веднъж дневно. Да не се дозира под 5 mg веднъж дневно.

а 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 е < 0,5 x 10^9/l и/или броят тромбоцити е < 25 x 10^9/l.

Препоръчителна доза

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

- *Стъпки за редуциране на дозата*

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

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до < 25 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид.
Обратно покачване до ≥ 25 x 10^9/l - < 50 x 10^9/lв поне 2 случая за ≥ 7 дни или когато броят тромбоцити се възстанови на ≥ 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 (дозовониво -1, -2 или -3)

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

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

- *Стъпки за редуциране на дозата*

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

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

- *Тромбоцитопения*

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) – неутропения*

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

Фоликуларен лимфом (ФЛ)

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

Препоръчителна доза

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

- *Стъпки за редуциране на дозата*

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

- *Тромбоцитопения*

При тромбоцити	Препоръчителен курс на лечение
Спад до <50 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратно покачване до ≥50 x 10^9/l	Продължете лечението на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -1)
За всеки следващ спад под 50 x 10^9/l	Прекъснете лечението с леналидомид и правете ПКК най-малко на всеки 7 дни
Обратно покачване до ≥50 x 10^9/l	Продължете лечението с леналидомид на следващото по-ниско дозово ниво (дозово ниво -2, -3). Не прилагайте доза под дозово ниво -3.

- *Абсолютен брой неутрофили (АБН) - неутропения*

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

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

Мантелноклетъчен лимфом (МКЛ) или фоликуларен лимфом (ФЛ)

Тумор-лизис синдром (ТЛС)

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

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

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

Реакция на активиране на тумора
По преценка на лекаря леналидомид може да бъде продължен при пациенти със степен 1 или 2 реакция на активиране на тумора (Tumor flare reaction, TFR) без прекъсване или изменение. По преценка на лекаря може да се приложи терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), кортикостероиди, с ограничена продължителност, и/или наркотични аналгетици. При пациенти със степен 3 или 4 TFR спрете лечението с леналидомид и започнете терапия с НСПВС, кортикостероиди и/или наркотични аналгетици. Когато TFR отшуми до ≤ степен 1, подновете лечението с леналидомид на същото дозово ниво за останалата част от цикъла. Пациентите могат да бъдат лекувани за преодоляване на симптомите според насоките за лечението на степен 1 и 2 TFR (вж. точка 4.4).

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

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

Специални популации
- Педиатрична популация

Леналидомид G.L.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, на пациенти с миелодиспластични синдроми на възраст до 95 години и на пациенти с мантелноклетъчен лимфом на възраст до 88 години (вж. точка 5.1).

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

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

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

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

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

Комбинираната терапия с леналидомид се понася по-зле при пациентите с новодиагностициран мултиплен миелом над 75-годишна възраст в сравнение с по-младата популация. Тези пациенти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 се наблюдава като цяло разлика по отношение на безопасността и ефикасността между пациенти над 65-годишна възраст и по-млади пациенти.

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

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

- <u>Пациенти с бъбречно увреждане</u>

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 (в дни 1 до 21 от повтарящи се 28-дневни цикли)

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

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

[a] Леналидомид G.L. не се предлага в доза от 2,5 mg. Моля, използвайте друг наличен на пазара лекарствен продукт, съдържащ 2,5 mg.

Мантелноклетъчен лимфом

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

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

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

Фоликуларен лимфом

Бъбречна функция (CLcr)	**Адаптиране на дозата** (ден 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 (ТБН) (CLcr < 30 ml/min, с нужда от диализа)	5 mg веднъж дневно. В дните на диализа дозата трябва да се прилага след диализата..

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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

След започване на терапия с леналидомид, 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 G.L. 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 й.

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 започване на лечението.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 с 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
- 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 G.L.или скоро след като са спрели да приемат [Product name], 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 гарантира 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.

<u>Контрацепция</u>

Жени с детероден потенциал трябва да използват най-малко 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:

- Имплант
- Вътрематочна система, освобождаваща левоноргестрел
- Депо форма на медроксипрогестерон ацетат
- 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)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Не се препоръчват комбинирани перорални контрацептивни хапчета 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 твърде много 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 даряват кръв или сперма по време на лечението (включително при прекъсване на приложението) и най-малко 7 дни след прекратяване на лечението с леналидомид.

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

Обучителни материали, ограничения за предписване и отпускане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

С цел да се помогне на пациентите да избегнат експозиция на фетуса на леналидомид, притежателят на разрешението за употреба ще подсигури медицинските специалисти с обучителни материали, подсилващи предупрежденията за очаквания тератогенен ефект на леналидомид, даващи съвет за прилагане на контрацепция преди началото на терапията и насоки за необходимостта от провеждане на тестове за бременност. Предписващият лекар трябва да уведоми пациентите мъже и жени 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 в съответствие с приложената национална система за карти на пациента. В сътрудничество с всеки национален компетентен орган е въведена национална система за контролирано разпространение. Системата за контролирано разпространение включва използването на карта на пациента и/или еквивалентен способ за контрол на предписването и/или отпускането и събирането на подробни данни, свързани с показанието, за да се следи внимателно употребата извън одобреното показание на територията на страната. В идеалния случай тестът за бременност, издаването на рецептата и отпускането на лекарството трябва да стават в един и същ ден. Отпускането на леналидомид на жени с детероден потенциал трябва да става в рамките на 7 дни след предписването и след отрицателен резултат на тест за бременност под медицинско наблюдение. Рецептите за жени с детероден потенциал могат да бъдат за максимална продължителност на лечението 4 седмици в съответствие със схемите на прилагане за одобрените показания (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.

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.

Пулмонална хипертония
При пациенти, лекувани с леналидомид са съобщавани случаи на пулмонална хипертония, някои от тях, фатални. Преди започване и по време на лечението с леналидомид, пациентите трябва да бъдат изследвани за признаци и симптоми на съпътстваща кардио-пулмонална болест.

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 на наблюдение трябва да бъде на всеки 2 седмици при цикли 3 и 4, а след това в началото на всеки цикъл. При пациенти с фоликуларен лимфом схемата на проследяване трябва да бъде ежеседмично за първите 3 седмици от цикъл 1 (28 дни), на всеки 2 седмици при цикли 2 до 4, а след това в началото на всеки цикъл. Възможно да се наложи прекъсване на приложението и/или намаляване на дозата (вж. точка 4.2).
В случай на неутропения лекарят трябва да обмисли прилагането на растежни фактори 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.

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 пациенти с НДММ, които са били подложени на АТСК (съответно 32,1% спрямо 26,7% [16,1% спрямо 1,8% след започване на поддържащо лечение] в CALGB 100104 и съответно 16,4% спрямо 0,7% в IFM 2005-02).
Появилите се в хода на лечението НС с неутропения, водещи до спиране не леналидомид, се

наблюдават 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 в 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] в CALGB 100104 и 0,3% спрямо 0% в 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 пациенти с НДММ, които са били подложени на АТСК (съответно 37,5% спрямо 30,3% [17,9% спрямо 4,1% след започване на поддържащо лечение] в CALGB 100104 и 13,0% спрямо 2,9% в IFM 2005-02). Препоръчва се пациентите и лекарите да внимават за признаци и симптоми на кървене, включително петехии и епистаксис, особено при пациенти, които получават съпътстващо лекарствени продукти, които може да предизвикат кървене (вж. точка 4.8, Хеморагични нарушения).

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

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

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

- <u>Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с ниска доза дексаметазон</u>

Неутропения от 4-та степен 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 от 4-та степен 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, вижте точка 4.8.

Тромбоцитопения от степен 3 или 4 е наблюдавана в по-малка степен в рамената на Rd и Rd18, отколкото в сравнителното рамо (съответно 8,1% спрямо 11,1%).

- <u>Мултиплен миелом: пациенти с поне една предхождаща терапия</u>

Комбинацията на леналидомид с дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом с поне една предхождаща терапия се свързва с повишена честота на неутропения от 4-та степен (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 от 4-та степен 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 от 3-та и 4-та степен (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).

- <u>Миелодиспластични синдроми</u>

Лечението с леналидомид при пациенти с миелодиспластични синдроми се свързва с повишена честота на неутропения и тромбоцитопения от 3-та и 4-та степен в сравнение с пациентите на

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

плацебо (вж. точка 4.8).

- Мантелноклетъчен лимфом

Лечението с леналидомид на пациенти с мантелноклетъчен лимфом се свързва с по-висока честота на неутропения степен 3 и 4 в сравнение с пациенти от контролното рамо (вж. точка 4.8).

- Фоликуларен лимфом

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

Нарушения на щитовидната жлеза

Съобщавани са случаи на хипотиреоидизъм и случаи на хипертиреоидизъм. Преди началото на лечението се препоръчва оптимален контрол на съпътстващите болестни 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, за който е известно, че причинява тежка периферна невропатия.
Не се наблюдава увеличение на честотата на периферната невропатия, наблюдавана при леналидомид в комбинация с дексаметазон или мелфалан и преднизон, при монотерапия с леналидомид, или при дългосрочно приложение на леналидомид за лечението на новодиагностициран мултиплен миелом.

Комбинацията на леналидомид с бортезомиб интравенозно и дексаметазон при пациенти с мултиплен миелом се свързва с по-висока честота на периферна невропатия. Честотата е по-ниска, когато бортезомиб се прилага подкожно. За допълнителна информация вижте 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 ТЛС и реакция на активиране на тумора (TFR), включително случаи с фатален 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 проследяване и оценка за TFR. Пациентите с висок Международен прогностичен индекс за мантелноклетъчен лимфом (International Prognostic Index, MIPI) при поставяне на диагнозата или с голям туморен обем (най-малко една лезия, която е ≥ 7 cm в най-дългия диаметър) на изходното ниво могат да са в риск от TFR. Реакцията на активиране на тумора може да имитира прогресия на заболяването (ПЗ). Пациентите в проучванията MCL-002 и MCL-001, които получават TFR от степен 1 и 2, са лекувани с кортикостероиди, НСПВС и/или наркотични аналгетици за овладяване на симптомите на TFR. Решението да се вземат терапевтични мерки за TFR трябва да се вземе след внимателна клинична оценка на отделния пациент (вж. точки 4.2 и 4.8).

- Фоликуларен лимфом

Препоръчва се внимателно наблюдение и оценка за TFR. Активирането на тумора може да имитира ПЗ. Пациентите, които получават TFR от степен 1 и 2, са лекувани с кортикостероиди, НСПВС и/или наркотични аналгетици за овладяване на симптомите на TFR. Решението да се

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

вземат терапевтични мерки за лечение на TFR трябва да се вземе след внимателна клинична оценка на отделния пациент (вж. точки 4.2 и 4.8).

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

Туморен товар

- Мантелноклетъчен лимфом

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

Преждевременна смърт

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, има 16/81 (20 %) случаи на преждевременна смърт в рамото на леналидомид и 2/28 (7 %) случаи на преждевременна смърт в контролното рамо. В рамките на 52 седмици съответните цифри са 32/81 (40 %) и 6/28 (21 %) (вж. точка 5.1).

Нежелани събития

В проучване MCL-002, 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 %). Затова 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). Вижте точка 4.2 за корекции на дозата при TFR.
Високият туморен товар е дефиниран като най-малко една лезия ≥ 5 cm в диаметър или 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 помощ, ако развият тези симптоми. Леналидомид трябва да се преустанови при ангиоедем, анафилактична реакция, ексфолиативен или булозен обрив или ако има съмнения за SJS, TEN или DRESS и не трябва да се подновява след прекратяването му поради тези реакции. При други форми на кожна реакция в зависимост от тежестта трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на леналидомид. Пациенти, които са имали предишни алергични реакции, докато са лекувани с талидомид, трябва да се наблюдават внимателно, тъй като в литературата се съобщава за възможна кръстосана реакция между леналидомид и талидомид. Пациенти с анамнеза за тежък обрив, свързан с лечение с талидомид, не трябва да получават леналидомид.

Втори първични злокачествени заболявания

В клинични проучвания на лекувани преди това пациенти с миелом, получаващи леналидомид/дексаметазон, се наблюдава увеличение на вторите първични злокачествени заболявания (ВПЗЗ) (3,98 на 100 човеко-години) в сравнение с контролите (1,38 на 100 човеко-години). Неинвазивните ВПЗЗ включват базалноклетъчен или сквамозноклетъчен рак на кожата. Повечето от инвазивните ВПЗЗ са солидни злокачествени тумори.
В клиничните изпитвания при неподходящи за трансплантация пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, се наблюдава увеличение от 4,9 пъти на честотата на хематологични ВПЗЗ (случаи на остра миелоидна левкемия (ОМЛ), миелодиспластичен синдром (МДС)) при пациенти, получаващи леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон до прогресия (1,75 на 100 човеко-години) в сравнение с мелфалан в комбинация с преднизон (0,36 на 100 човеко-

години).

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 човеко-години) в сравнение с мелфалан в комбинация с преднизон (0,74 на 100 човеко-години). При пациенти, получаващи леналидомид в комбинация с дексаметазон до прогресия или за 18 месеца, честотата на хематологичните ВПЗЗ (0,16 на 100 човеко-години) не е повишена в сравнение с талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон (0,79 на 100 човеко-години).

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 човеко-години) в сравнение с талидомид в комбинация с мелфалан и преднизон (1,19 на 100 човеко-години).

При пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом, получаващи леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон, честотата на хематологичните ВПЗЗ е 0,00 – 0,16 на 100 човекогодини, а честотата на ВПЗЗ (солидни тумори) е 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 G.L.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 човеко-години при рамената на леналидомид и 0,58 на 100 човеко-години в рамената на плацебо (1,02 на 100 човеко-години при пациенти с експозиция на леналидомид след АТСК и 0,60 на 100 човеко-години за пациенти без експозиция на леналидомид след АТСК). Честотата на ВПЗЗ (солидни тумори) е 1,36 на 100 човеко-години за рамената на леналидомид и 1,05 на 100 човеко-години за рамената на плацебо (1,26 на 100 човеко-години при пациенти с експозиция на леналидомид след АТСК и 0,60 на 100 човеко-години за пациенти без експозиция на леналидомид след АТСК).

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 малък и среден (ниво 1) риск

- Кариотип

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

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

- TP53 статус

При 20 до 25 % от пациентите с МДС с по-нисък риск с делеция 5q има мутация на гена TP53, която се свързва с по-висок риск от прогресия до остра миелоидна левкемия (ОМЛ). В *post-hoc* анализ на едно клинично изпитване с леналидомид при миелодиспластични синдроми с нисък

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

или среден (ниво 1) риск (MDS-004) изчислената двугодишна честота на прогресия до ОМЛ е 27,5 % при IHC-p53 положителни пациенти (1 % гранична стойност на силно ядрено оцветяване, като се използва имунохистохимична оценка на p53 протеин като сурогат на TP53 мутационния статус) и 3,6 % при IHC-p53 отрицателни пациенти (p=0,0038) (вж. точка 4.8).

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

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

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

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

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

Инфекция със или без неутропения
Пациентите с мултиплен миелом са 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,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

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

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

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Препоръчва се редовно наблюдение на зрителната способност.

Помощни вещества
Леналидомид G.L. капсули съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми с непоносимост към галактоза, общ дефицит на лактоза или малабсорбция на глюкоза-галактоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всяка капсула, т.е. може да 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 е 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 пероралните 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 P-гликопротеина (P-gp)
In vitro, леналидомид е субстрат на P-gp, но не е инхибитор на P-gp. Едновременното

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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
Жени 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.

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 малформации, подобни 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 в кърмата. 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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
- 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%)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

- Анемия (5,3%)

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 от 4-та степен (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 от степен 3 или 4, фебрилна неутропения и тромбоцитопения от 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
Профилът на общата безопасност на леналидомид при пациенти с мантелноклетъчен лимфом е базиран на данни от 254 пациенти от едно рандомизирано, контролирано проучване фаза 2 MCL-002 (вж. точка 5.1).
Допълнително нежелани лекарствени реакции от подкрепящото прочуване MCL-001 са включени в Таблица 3.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

В проучване MCL-002 има като цяло явно увеличение на случаите на преждевременна (в рамките на 20 седмици) смърт. Пациентите с висок туморен товар на изходното ниво са с увеличен риск от преждевременна смърт, 16/81 (20 %) случаи на преждевременна смърт в рамото на леналидомид и 2/28 (7 %) случаи на преждевременна смърт в контролното рамо. В рамките на 52 седмици съответните цифри са 32/81 (39,5 %) и 6/28 (21 %) (вж. точка 5.1). По време на лечебен цикъл 1, 11/81 (14 %) пациенти с висок туморен товар са оттеглени от терапията в рамото на леналидомид спрямо 1/28 (4 %) в контролната група. Основната причина за оттеглянето от лечението на пациентите с висок туморен товар по време на лечебен цикъл 1 в рамото на леналидомид са нежелани събития, 7/11 (64 %).
Високият туморен товар е дефиниран като най-малко една лезия ≥ 5 cm в диаметър или 3 лезии ≥ 3 cm.

Фоликуларен лимфом
Общият профил на безопасност на леналидомид в комбинация с ритуксимаб при пациенти с лекуван преди това фоликуларен лимфом, е базиран на данни от 294 пациенти от рандомизирано, контролирано, проучване фаза 3 NHL-007. Освен това в Таблица 5 са включени и нежелани лекарствени реакции от подкрепящото проучване NHL-008.

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

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

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

Таблица на нежеланите лекарствени реакции
Нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с леналидомид, са изброени по-долу по системо-органни класове и честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата се определят като: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); 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 съответната 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^,◊, фебрилна неутропения^,◊, тромбоцитопения^,◊, анемия, левкопения◊, лимфопения	Много чести Неутропения^,◊, фебрилна неутропения^,◊, тромбоцитопения^,◊, анемия, левкопения◊, лимфопения Чести Панцитопения◊
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Хипокалиемия	Чести Хипокалиемия, дехидратация
Нарушения на нервната система	Много чести Парестезия Чести Периферна невропатия◊,*	Чести Главоболие
Съдови нарушения	Чести Белодробна емболия ◊,*	Чести Дълбока венозна тромбоза^,◊,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 аст на корема	Чести Диария, повръщане, гадене
Хепатобилиарни нарушения	Много чести Отклонения във функционалните чернодробни показатели	Чести Отклонения във функционалните

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
		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

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

* Касае само сериозни нежелани лекарствени реакции

^ Вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции

а "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

б "Сепсис" комбинирани НС, включва като термин следните РТ: Бактериален сепсис, Пневмококов сепсис, Септичен шок, Стафилококов сепсис

в "Периферна невропатия" комбинирани НС, включва като термин следните предпочитани термини (РТ): Периферна невропатия, Периферна сензорна невропатия, Полиневропатия

г "Дълбока венозна тромбоза" комбинирани НС, включва като термин следните РТ: Дълбока венозна тромбоза, Тромбоза, Венозна тромбоза

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 мелфалан и преднизон

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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, бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции)◊, назофарингит, фарингит, бронхит◊, ринит Чести Инфекция◊, инфекция на пикочните пътища◊,*, инфекция на долните дихателни пътища, белодробна инфекция	Чести Пневмония◊,◊◊, бактериални, вирусни и гъбични инфекции (включително опортюнистични инфекции)◊, целулит◊, сепсис◊, белодробна инфекция◊◊, бронхит◊, инфекция на дихателните пътища◊◊, инфекция на пикочните пътища◊◊, инфекциозен ентероколит
Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Нечести Базалноклетъчен карцином^,◊, сквамозноклетъчен рак на кожата^,◊,*	Чести Остра миелоидна левкемия◊, миелодиспластичен синдром◊, сквамозноклетъчен 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^, левкопении, лимфопения Чести Фебрилна неутропения^,◊, панцитопения◊ Нечести Хемолиза, автоимунна хемолитична анемия, хемолитична анемия	Много чести Неутропения^,◊,◊◊, тромбоцитопения^,◊,◊◊, анемия◊, левкопении, лимфопения Чести Фебрилна неутропения^,◊, панцитопения◊, 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 Хипокалиемия◊,◊◊, хипергликемия, хипокалциемия◊, захарен диабет◊, хипофосфатемия, хипонатриемия◊, хиперурикемия, подагра,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
	Чести Хипомагнезиемия	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 и лабиринта	Чести Глухота (включително хипоакузия), тинитус	
Сърдечни нарушения	Чести Предсърдно мъждене◊,◊◊, Брадикардия Нечести Аритмия, удължен QT-интервал, предсърдно трептене, вентрикуларни екстрасистоли	Чести Инфаркт на миокарда (включително остър)^,◊, предсърдно мъждене◊,◊◊, застойна сърдечна недостатъчност◊, тахикардия, сърдечна недостатъчност◊,◊◊, миокардна исхемия◊
Съдови нарушения	Много чести Венозни тромбоемболични събития^, предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия^,◊,◊◊, хипотония◊◊ Чести Хипертония, екхимоза^	Много чести Венозни тромбоемболични събития^, предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия^,◊,◊◊ Чести Васкулит, хипотония◊◊, хипертония Нечести Исхемия, периферна исхемия, вътречерепна тромбоза на венозните синуси
Респираторни, гръдни и	Много чести Диспнея◊,◊◊, епистаксис^, кашлица	Чести Респираторен дистрес◊,

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
медиастинални нарушения	<u>Чести</u> Дисфония	диспнея◊,◊◊, плеврална болка◊◊, хипоксия◊◊
Стомашно-чревни нарушения	<u>Много чести</u> Диария◊,◊◊, запек◊, болка в корема◊◊, гадене, повръщане◊◊, диспепсия, сухота в устата, стоматит <u>Чести</u> Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт (включително ректален кръвоизлив, хемороиден кръвоизлив, кървене от пептични язви и кървене от венците)^,◊◊, дисфагия <u>Нечести</u> Колит, възпаление на цекума	<u>Чести</u> Кръвоизлив от стомашно-чревния тракт^,◊,◊◊, обструкция на тънките черва◊◊, диария◊◊, запек◊, болка в корема◊◊, гадене, повръщане◊◊
Хепатобилиарни нарушения	<u>Много чести</u> Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза Чести Хепатоцелуларно увреждане◊◊, отклонения във функционалните чернодробни показатели◊, хипербилирубинемия <u>Нечести</u> Чернодробна недостатъчност^	<u>Чести</u> Холестаза◊, хепатотоксичност, хепатоцелуларно увреждане◊◊, повишена аланин аминотрансфераза, отклонения във функционалните чернодробни показатели◊ <u>Нечести</u> Чернодробна недостатъчност^
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<u>Много чести</u> Обриви◊◊, пруритус <u>Чести</u> Уртикария, хиперхидроза, суха кожа, хиперпигментация на кожата, екзема, еритема <u>Нечести</u> Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми◊◊, промяна в цвета на кожата, реакция на фоточувствителност	<u>Чести</u> Обриви◊◊ <u>Нечести</u> Лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми◊◊

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Мускулна слабост◊◊, мускулни спазми, болка в костите◊, болка и дискомфорт на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан (включително болка в гърба◊,◊◊), болка в крайник, миалгия артралгия◊ Чести Отоци на ставите	Чести Мускулна слабост◊◊, болка в костите◊, болка и дискомфорт на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан (включително болка в гърба◊,◊◊) Нечести Отоци на ставите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести Бъбречна недостатъчност (включително остра)◊,◊◊ Чести Хематурия^, задържане на урина, инконтиненция на урина Нечести Придобит синдром на Fanconi	Нечести Бъбречна тубулна некроза
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести Еректилна дисфункция	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Умора◊,◊◊, оток (включително периферен оток), пирексия◊,◊◊, астения, грипоподобно заболяване (включително пирексия, кашлица, миалгия, мускулно-келетна 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

^вижте 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

+ 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

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^,◊, левкопения	Много чести Тромбоцитопения^,◊, неутропения^,◊, левкопения Чести Фебрилна неутропения ^,◊
Нарушения на ендокринната система	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	Много чести Периферни невропатии◊◊ Чести Цереброваскуларен инцидент◊, замаяност◊◊, синкоп◊◊, невралгия Нечести Вътречерепен кръвоизлив^, преходна исхемична атака, церебрална исхемия
Сърдечни нарушения		Чести Остър инфаркт на миокарда^,◊, предсърдно мъждене◊, сърдечна

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
		недостатъчност◊
Съдови нарушения	Чести Хипертония, хематом	Чести Венозни тромбоемболични събития, предимно дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия^,◊
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести Епистаксис^	
Стомашно-чревни нарушения	Чести Сухота в устата, диспепсия	Чести Диария◊, гадене, зъбобол
Хепатобилиарни нарушения	Много 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

^вижте 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, отколкото 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 плацебо.
  - 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 Дехидратация◊	Чести Дехидратация◊, хипонатриемия, хипокалциемия
Психични нарушения	Чести Безсъние	
Нарушения на нервната система	Чести Дисгеузия, главоболие, периферна невропатия	Чести Периферна сензорна невропатия, летаргия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
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◊
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести Еректилна дисфункция	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Умора, астения◊, периферен оток, грипоподобно заболяване (включително пирексия◊, кашлица) Чести Студени тръпки	Чести Пирексия◊, астения◊, умора

^вижте 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 ФЛ

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

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

Системо-органен клас/Предпочитан термин	**Всички НЛР/Честота**	**НЛР 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 Активиране на тумора ^ Чести Сквамозноклетъчен карцином на кожата◊,^,+	Чести Базалноклетъчен карцином^,◊
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести Неутропения^,◊, анемия◊, тромбоцитопения^, левкопения** Лимфопения***	Много чести Неутропения^,◊ Чести Анемия◊, тромбоцитопения^, фебрилна неутропения◊, панцитопения, левкопения**, лимфопения***
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести Понижен апетит, хипокалиемия Чести Хипофосфатемия, дехидратация	Чести Дехидратация, хиперкалциемия◊, хипокалиемия, хипофосфатемия, хиперурикемия
Психични нарушения	Чести Депресия, безсъние	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
Нарушения на нервната система	Много чести Главоболие, замаяност Чести Периферна сензорна невропатия, промяна на вкуса	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 Обрив*, пруритус Чести Суха кожа, нощно изпотяване, еритем	Чести Обрив*, пруритус
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Мускулни спазми, болка в гърба, артралгия Чести Болка в крайник, мускулна слабост, мускулно-скелетна болка, миалгия, болка във врата	Чести Мускулна слабост, болка във врата
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Чести Остро бъбречно увреждане◊
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести Пирексия, умора, астения, периферен оток Чести Неразположение, студени тръпки	Чести Умора, астения
Изследвания	Много чести Повишена аланин аминотрансфераза Чести	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
	Понижено тегло, повишен билирубин в кръвта	

^вж. точка 4.8 Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Алгоритъм, приложен за фоликуларен лимфом:

Контролирано изпитване фаза 3:

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

ФЛ изпитване фаза 3 с едно рамо:

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

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

+ Касае само сериозни нежелани лекарствени реакции

* „Обрив“ включва ПТ обрив и макулопапулозен обрив

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

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

Резюме в табличен вид на нежеланите реакции след пускането на пазара

Освен 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	Много чести Неутропения^,◊ Чести Анемия◊, тромбоцитопения^, фебрилна неутропения◊, панцитопения, левкопения**,

Системо-органен клас/Предпочитан термин	Всички НЛР/Честота	НЛР степен 3-4/Честота
		лимфопения***
Нарушения на имунната система	Редки Анафилактична реакция^	Редки Анафилактична реакция^
Нарушения на ендокринната система	Чести Хипертиреоидизъм	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести Пулмонална хипертония	Редки Пулмонална 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 недостатъчност^, токсичен хепатит^, цитолитичен хепатит^, холестатичен хепатит^, смесен цитолитичен/холестатичен хепатит^	С неизвестна честота Остра чернодробна недостатъчност^, Токсичен хепатит^
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Нечести Ангиоедем Редки Синдром на Stevens-Johnson ^, токсична епидермална некролиза ^ С неизвестна честота Левкоцитокластичен васкулит, Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми

^ вижте 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,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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).
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% спрямо4,1% след започване на поддържащо лечение] при CALGB 100104 и 13,0% спрямо 2,9% при IFM 2005-02).

- Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, получаващи леналидомид в комбинация с бортезомиб и дексаметазон
Неутропения степен 4 се наблюдава в рамото на RVd в по-малка степен отколкото в сравнителното рамо на Rd (2,7% спрямо 5,9%) в проучването SWOG S0777. Фебрилна 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 от 4-та степен (8,5% при Rd и Rd18 в сравнение с MPT (15%). Фебрилна неутропения от 4-та степен 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 от 3-та и 4-та степен (8,1 при Rd и Rd18) в сравнение с MPT (11,1%).

- Новодиагностициран мултиплен миелом: пациенти, които не са подходящи за трансплантация, лекувани с леналидомид в комбинация с мелфалан и преднизон
Комбинацията на леналидомид с мелфалан и преднизон при пациенти с новодиагностициран мултиплен миелом се свързва с повишена честота на неутропения от 4-та степен (34,1% при MPR+R/MPR+p) в сравнение с MPp+p (7,8%). Наблюдавана е повишена честота на фебрилна неутропения от 4-та степен (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 от 3-та и 4-та степен (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 от 4-та степен (5,1 % при пациентите, лекувани с леналидомид/дексаметазон, сравнено с 0,6 % при пациентите, лекувани с лацебо/дексаметазон). Епизоди на фебрилна неутропения от 4-та степен 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 от 3-та и 4-та степен (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 от степен 3 или 4 (74,6 % при пациентите, лекувани с леналидомид, в сравнение с 14,9 % при пациентите на плацебо в проучването фаза 3). Епизоди на фебрилна неутропения от 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 на леналидомид с ритуксимаб при фоликуларен лимфом се свързва с по-висока честота на неутропения от степен 3 или степен 4 (50,7% при пациентите, лекувани с леналидомид/ритуксимаб, в сравнение с 12,2% при пациентите, лекувани с плацебо/ритуксимаб). Всички случаи на неутропения от степен 3 или 4 са обратими посредством временно прекъсване или намаляване на дозата и/или поддържащо лечение с растежни фактори. Освен това фебрилна неутропения се наблюдава рядко (2,7% при пациентите, лекувани с леналидомид/ритуксимаб, в сравнение с 0,7% при пациентите, лекувани с плацебо/ритуксимаб).

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

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 леналидомид 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).

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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 (HT) (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).

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 ТЛС 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 ТЛС в проучването MCL-001 (вж. точка 4.4).

В проучването NHL-007 TFR се съобщава при 19/146 (13,0%) от пациентите в рамото на леналидомид/ритуксимаб спрямо 1/148 (0,7%) пациенти в рамото на плацебо/ритуксимаб.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Повечето случаи на TFR (18 от 19), съобщени в рамото на леналидомид/ритуксимаб, възникват по време на първите два цикъла на лечение. Един пациент с ФЛ в рамото на леналидомид/ритуксимаб получава TFR събитие от степен 3 спрямо нито един пациент в рамото на плацебо/ритуксимаб. В проучването NHL-008 7/177 (4,0%) от пациентите с ФЛ получават TFR; (3 съобщения са степен 1 по тежест, а 4 съобщения са степен 2); като 1 съобщение се счита за сериозно. В проучването NHL-007, ТЛС възниква при 2 пациенти с ФЛ (1,4%) в рамото на леналидомид/ритуксимаб и не възниква при нито един пациенти с ФЛ в рамото на плацебо/ритуксимаб; нито един от двамата пациенти не е имал събитие от степен 3 или 4. ТЛС възниква при 1 пациент с ФЛ (0,6%) в проучването NHL-008. Това единично събитие е определено като сериозна нежелана реакция от степен 3. В проучването NHL-007 нито един пациент не се налага да прекъсва терапията с леналидомид/ритуксимаб поради TFR или ТЛС.

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:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
България
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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства
Фармакотерапевтична група: Други имуносупресанти. АТС код: L04AX04.

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

По-специално леналидомид инхибира пролиферацията и повишава апоптозата на определени хемопоетични туморни клетки (включително плазмените ММ туморни клетки, туморните клетки на фоликуларен лимфом и тези с делеция на хромозома 5), засилва медиирания от

Т клетките и естествените клетки убийци (Natural killer, NK) имунитет и повишава броя на NK, Т и NK Т клетките. При МДС с делеция 5q леналидомид селективно инхибира клона с аномалия, като повишава апоптозата на клетките с делеция 5q.
Комбинацията на леналидомид и ритуксимаб повишава антитяло-зависимата клетъчна цитотоксичност (Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) и директната апоптоза на туморните клетки на фоликуларния
лимфом.
Механизмът на действие на леналидомид включва и допълнителни действия като антиангиогенни и проеритропоетични свойства. Леналидомид инхибира ангиогенезата чрез блокиране на миграцията и адхезията на ендотелните клетки и формирането на микросъдове, засилва продукцията на фетален хемоглобин от CD34+ хематопоетичните стволови клетки и инхибира продукцията на проинфламаторни цитокини (напр. TNF-α и IL-6) от моноцитите.

Клинична ефикасност и безопасност
Ефикасността и безопасността на леналидомид са оценени в шест проучвания фаза 3 при новодиагностициран мултиплен миелом и в две проучвания фаза 3 при рецидивиращ рефрактерен мултиплен миелом, едно фаза 3 проучване и едно фаза 2 проучване при миелодиспластични синдроми, и едно фаза 2 при мантелноклетъчен лимфом, и едно фаза 3 плюс едно фаза 3б проучване при иНХЛ, 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 начално лечение.

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

Първичната крайна точка за ефикасност в проучването е преживяемост без прогресия (ПБП) от рандомизирането до датата на прогресия или смърт, в зависимост от това кое се случи първо; в проучването 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 7: Резюме на общите данни за ефикасност

	Леналидомид (N=231)	Плацебо (N=229)
Оценена от изследователя ПБП		
Медиана[а] на времето на ПБП, в месеци (95% ДИ)[б]	**56.9** (41.9, 71.7)	**29,4** (20.7, 35.5)
HR [95% ДИ][в]; p-стойност[г]	**0.61** (0.48, 0.76); <0.001	
ПБП2[д]		
Медиана[а] на времето на ПБП2 (95% ДИ)[б]	**80.2** (63.3, 101.8)	**52.8** (41.3, 64.0)
HR [95% ДИ][в]; p-стойност[г]	**0.61** (0.48, 0.78); <0.001	
Обща преживяемост		
Медиана[а] на времето на ПБП, в месеци (95% ДИ)[б]	**111.0** (101.8, NE)	**84.2** (71.0, 102.7)
Честотата на 8-годишна преживяемост, % (SE)	60.9 (3.78)	44.6 (3.98)
HR [95% ДИ][в]; p-стойност[г]	0.61 (0.46, 0.81); <0.001	
Проследяване		
Медиана[е] (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;

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

[б] 95% ДИ за медианата.

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

[г] p-стойността е на базата на нестратифициран логаритмичен рангов тест на разликите в кривите на Kaplan-Meier между посочените рамена на лечение.

[д] 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.

[е] 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 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.

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

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/m2 в дните 1, 4, 8 и 11и 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[а] на времето на ПБП, месеци (95% ДИ)[б]	**41.7** (33.1, 51.5)	**29.7** (24.2, 37.8)

HR [95% ДИ][в]; p-стойност[г]	**0.76** (0.62, 0.94); 0.010	
Обща преживяемост (месеци)		
Медиана на времето[а] на ОП, месеци (95% ДИ)[б]	**89.**1 (76.1, NE)	**67.2** (58.4, 90.8)
HR [95% ДИ][в]; p-стойност[г]	**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[д] (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.
[а] Медианата се базира върху изчисление по Kaplan-Meier.
[б]Двустранен 95% ДИ за медианата на времето.
[в]На базата на нестратифицирания модел на Cox за пропорционалност на риска, сравняващ рисковите функции, свързани с групите за лечение (RVd:Rd).
[г]p-стойността е на базата на нестратифициран логаритмичен рангов тест.
[д] Медианата на проследяването е изчислена от датата на рандомизацията.
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.

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

Безопасността и ефикасността на леналидомид са оценени в едно, многоцентрово, рандомизирано, открито проучване фаза 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. Дексаметазон 40 mg е даван веднъж дневно на 1-ви, 8-ми, 15-ти и 22-и ден от всеки 28-дневен цикъл. Началната доза и схемата за Rd и Rd18 са адаптирани в съответствие с възрастта и бъбречната функция (вж. точка 4.2). Пациентите >75 години получават доза дексаметазон 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[а] на времето до ПБП, месеци (95% ДИ)[в]	26.0 (20.7, 29.7)	21.0 (19.7, 22.4)	21.9 (19.8, 23.9)
КР [95% ДИ][в]; p-стойност[г]			
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		
ПБД[д] - (месеци)			
Медиана[а] на времето до ПБП, месеци (95% ДИ)[в]	42.9 (38.1, 47.4)	40.0 (36.2, 44.2)	35.0 (30.4, 37.8)
КР [95% ДИ][в]; p-стойност[г]			
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[а] на времето до ОП, месеци (95% ДИ)[в]	58.9 (56.0, NE)	56.7 (50.1, NE)	48.5 (44.2, 52.0)
КР [95% ДИ][в]; p-стойност[г]			
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[е] (мин, макс): всички пациенти	40.8 (0.0, 65.9)	40.1 (0.4, 65.7)	38.7 (0.0, 64.2)
Отговор на миелома[ж] n (%)			
ПО	81 (15.1)	77 (14.2)	51 (9.3)
ПДЧО	152 (28.4)	154 (28.5)	103 (18.8)
ЧО	169 (31.6)	166 (30.7)	187 (34.2)
Общ отговор: ПО, ПДЧО, или ЧО	402 (75.1)	397 (73.4)	341 (62.3)
Продължителност на отговора - (месеци)[з]			
Медиана[а] (95% ДИ)[б]	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;

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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; Т = талидомид; МДЧО = много добър
частичен отговор; спр = спрямо.
[а] Медианата е базирана върху оценката по Kaplan-Meier.
[б] 95%-ният ДИ за медианата.
[в] На базата на модела на Cox за пропорционални рискове, сравняващ рисковите функции, свързани с посочените рамена на лечение.
[г] p-стойността е базирана върху нестратифицирания log-rank тест на различия в кривата на Kaplan-Meier между посочените рамена на лечение.
[д] експлораторна крайна точка (ПБП2)
[е] Медианата е унивариатната статистика без корекции за отстраняване.
[ж] 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.).
[з] Дата за заключване на данните 24 май 2013 г.

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

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 повтарящи се 28-дневни цикли; преднизон 2 mg/kg перорално на 1-ви до 4-ти ден от повтарящи се 28-дневни цикли и леналидомид 10 mg/ден перорално на 1-ви до 21-ви ден от повтарящи 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 повтарящи 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; за 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 71в рамената на MPR+R и MPR+p и 72 в рамото на MPp+p.
В 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[а] на времето до ПБП, месеци (95% ДИ)[в]	27.4 (21.3, 35.0)	14.3 (13.2, 15.7)	13.1 (12.0, 14.8)
КР [95% ДИ][с]; p-стойност			
MPR+R спр. MPp+p	0.37 (0.27, 0.50); <0.001		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	MPR+R (N=152)	MPR+p (N=153)	MPp +p (N=154)
MPR+R спр. MPR+p	0.47 (0.35, 0.65); <0.001		
MPR+p спр. MPp +p	0.78 (0.60, 1.01); 0.059		
ПБП2 - (месеци) ¤			
Медиана[a] на времето до ПБП2, месеци (95% ДИ)	39.7 (29.2, 48.4)	27.8 (23.1, 33.1)	28.8 (24.3, 33.8)
HR [95% ДС]; 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 ПБП, месеци (95% ДИ)	55.9 (49.1, 67.5)	51.9 (43.1, 60.6)	53.9 (47.3, 64.2)
КР [95% CI]; p-стойност			
MPR+R спр. MPp+p	0.95 (0.70, 1.29); 0.736		
MPR+R спр. MPR+p	0.88 (0.65, 1.20); 0.43		
MPR+p спр. MPp +p	1.07 (0.79, 1.45); 0.67		
Проследяване (месеци)			
Медиана (мин, макс): всички пациенти	48.4 (0.8, 73.8)	46.3 (0.5, 71.9)	50.4 (0.5, 73.3)
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)			
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; Р = 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

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%)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 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 на периода на проследяване 130,7 седмици. Таблица 11 обобщава резултатите от анализите на ефикасността в периода на проследяване – сборни проучвания MM-009 и MM-010.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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).__

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[а]**
Време до прогресия Медиана [95 % ДИ], седмици	60.1 [44.3, 73.1]	20.1 [17.7, 20.3]	0.350 [0.287, 0.426], p<0.001
Преживяемост без прогресия Медиана [95 % ДИ], седмици	48.1 [36.4, 62.1]	20.0 [16.1, 20.1]	0.393 [0.326, 0.473], p<0.001
Обща преживяемост Медиана [95 % ДИ], седмици 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[б]**
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

[а] Двустранен логаритмично преобразуван ренков тест, сравняващ кривите на преживяемост между групите на лечение.
[б] 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 малък или среден (ниво 1) риск, свързани с цитогенетичната аномалия делеция 5q, със или без други цитогенетични аномалии, в две основни проучвания: многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 с 3 рамена на две дози перорален леналидомид (10 mg и 5 mg) спрямо плацебо (MDS-004) и многоцентрово, открито проучване фаза 2 на леналидомид (10 mg) с едно рамо (MDS-003).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

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

При проучване MDS-003, при което 148 пациенти получават леналидомид в доза 10 mg, основният анализ на ефикасността се състои от оценка на ефикасността на леченията с леналидомид за постигане на хематопоетично подобрение при пациенти с миелодиспластични синдроми с малък или среден (ниво 1) риск.

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

Крайна точка	**MDS-004N = 205**			**MDS-003N = 148**
	10 mg† N = 69	**5 mg†† N = 69**	**Плацебо* N = 67**	**10 mg N = 148**
Независимост от трансфузия(≥ 182 дни) #	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Независимост от трансфузия (≥ 56 дни) #	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Медиана на времето до независимост от трансфузия (седмици)	4,6	4,1	0,3	4,1
Медиана на продължителността на независимост от трансфузия (седмици)	НД∞	НД	НД	114,4
Медиана на увеличението наHgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

† Пациенти, лекувани с леналидомид 10 mg в 21 дни от 28-дневните цикли

†† Пациенти, лекувани с леналидомид 5 mg в 28 дни от 28-дневните цикли

* Мнозинството от пациентите на плацебо прекратяват двойнозаслепеното лечение поради липса на ефикасност след 16 седмицилечение преди да навлязат в откритата фаза

Свързано с увеличение на Hgb ≥ 1 g/dl

∞ Недостигната (т.е. медианата не е достигната)

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

Медианата на времето до независимост от трансфузия при рамото на леналидомид 10 mg е 4,6 седмици. Медианата на продължителността на независимост от трансфузия не е достигната при никое от рамената за лечение, но трябва да надвишава 2 години за пациентите, лекувани с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

леналидомид. Медианата на увеличението на хемоглобина (Hgb) от изходно ниво при рамото на 10 mg е 6,4 g/dl.

Допълнителните крайни точки на проучването включват цитогенетичен отговор (в рамото на10 mg големи и малки отговори се наблюдават съответно при 30,0 % и 24,0 % от пациентите), оценка на свързаното със здравето качество на живот (Health Related Quality of Life, HRQoL) и прогресия до остра миелоидна левкемия. Резултатите от цитогенетичния отговор и от HRQoL са съвместими с данните от първичната крайна точка и в полза на лечението с леналидомид в сравнение с плацебо.

В MDS-003 голяма част от пациентите с миелодиспластични синдроми постигат независимост от трансфузия (>182 дни) при леналидомид 10 mg (58,1 %). Медианата на времето до независимост от трансфузия е 4,1 седмици. Медианата на продължителността на независимост от трансфузия е 114,4 седмици. Медианата на увеличението на хемоглобина (Hgb) е 5,6 g/dl. Големи и малки цитогенетични отговори се наблюдават съответно при 40,9 % и 30,7 % от пациентите.

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

Мантелноклетъчен лимфом

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

Леналидомид е прилаган перорално 25 mg веднъж дневно за първите 21 дни (Д1 до Д21) от повтарящи се 28-дневни цикли до прогресия или неприемлива токсичност. Пациентите с умерена степен на бъбречна недостатъчност е трябвало да получат по-ниска начална доза леналидомид 10 mg дневно по същия график.

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

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

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

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

	Рамо на леналидомид N = 170	**Контролно рамо** N = 84
ПБП	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ПБП, медиана[а] [95 % ДИ][б] (седмици) **Секвентен КР** [95 % ДИ][д] Секвентен log-rank тест, p-стойност [д]	0,61 [0,44; 0,84] 0,004	
Отговор[а], n (%) Пълен отговор (ПО)	8 (4,7)	0 (0,0)
Частичен отговор (ЧО) Стабилно заболяване (СЗ)[б] Прогресиращо заболяване (ПЗ) Неизвършено/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 (ПО, ПОн, ЧО), n (%) [95 % ДИ][в] p-стойност[д]	68 (40,0) [32,58; 47,78] < 0,001	9 (10,7)[г] [5,02; 19,37]
CRR (ПО, ПОн), n (%) [95 % ДИ][с] p-стойност[д]	8 (4,7) [2,05; 9,06] 0,043	0 (0,0) [95,70; 100,00]
Продължителност на отговора, медиана[а] [95 % ДИ] (седмици)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Обща преживяемостКР [95 % ДИ][в] Log-rank тест, p- стойност	0,89 [0,62; 1,28] 0,520	

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

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

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

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

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

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

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

Фоликуларен лимфом

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Ефикасността и безопасността на леналидомид в комбинация с ритуксимаб спрямо ритуксимаб плюс плацебо са оценени при пациенти с рецидивирал/рефрактерен иНХЛ, включващ ФЛ, в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, контролирано проучване фаза 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Леналидомид 20 mg е прилаган перорално веднъж дневно през първите 21 дни от повтарящи се 28-дневни цикли в продължение на 12 цикъла или до неприемлива токсичност. Дозата ритуксимаб е 375 mg/m2 всяка седмица в цикъл 1 (дни 1, 8, 15 и 22) и в ден 1 от всеки 28-дневен
цикъл от цикъл 2 до 5. Всички изчисления на дозата ритуксимаб са на базата на телесната повърхност (ТП) на пациента, като е използвано действителното тегло на пациента.

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

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

Вторичните цели на проучването са да се сравни безопасността на леналидомид в комбинация с ритуксимаб спрямо ритуксимаб плюс плацебо. Допълнителните вторични цели са да се сравни ефикасността на ритуксимаб плюс леналидомид спрямо ритуксимаб плюс плацебо, като се използват следните други параметри за ефикасност: степен на общ отговор (overall response rate, ORR), пълен отговор (ПО) и продължителност на отговора (duration of response, DoR) от IWG 2007 без PET и ОП.

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

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

	ФЛ (N = 295)	
	Леналидомид и ритуксимаб (N = 147)	Плацебо и ритуксимаб (N = 148)
Преживяемост без прогресия (ПБП) (Правила за цензориране на ЕМА)		
Медиана на ПБП[a] (95% ДИ) (месеци)	39.4 (25.1, NE)	13.8 (11.2, 16.0)
HR [95% ДИ]	0.40 (0.29, 0.55)[b]	
p-стойност	< 0.0001[c]	
Обективен отговор[г] (ПО +ЧО), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % ДИ[e]	118 (80.3) (72.9, 86.4)	82 (55.4) (47.0, 63.6)
Пълен отговор[г], n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % ДИ[a]	51 (34.7) (27.0, 43.0)	29 (19.6) (13.5, 26.9)
Продължителност на отговора[г] (медиана) (месеци) 95% ДИ[a]	36.6 (24.9, NE)	15.5 (11.2, 25.0)
Обща преживяемост[г,д] (ОП)		
Честота на ОП на 5 години, n (%) 95% ДИ	126 (85.9) (78.6, 90.9)	114 (77.0) (68.9, 83.3)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

HR [95% ДИ]	0.49 (0.28, 0.85)[b]	
Проследяване		
Медиана на продължителността на проследяването (мин, макс) (месеци)	67.81 (0.5, 89.3)	65.72 (0.6, 90.9)

а Медиана, изчислена от анализ по Kaplan-Meier
б Коефициентът на риска и неговият доверителен интервал са изчислени по нестратифицирания модел на Cox за пропорционалните
рискове.
в P-стойност от log-rank теста
г Вторичните и експлораторните крайни точки не са α-контролирани
д С медиана на проследяване от 66,14 месеца има 19 смъртни случая в R2 рамото и 38 смъртни случая в контролното рамо.
е Точен доверителен интервал за биномно разпределение.

Фоликуларен лимфом при пациенти, рефрактерни на ритуксимаб
MAGNIFY - CC-5013-NHL-008
Общо 232 пациенти на възраст най-малко 18 години с хистологично потвърден ФЛ (степен 1, 2, 3а или МЗЛ), оценени от изследователя или локален патолог, са включени в първоначалния период на лечение с 12 цикъла леналидомид плюс ритуксимаб. Пациентите, които постигат ПО/ПОн, ЧО или СЗ до края на периода на индукционно лечение, са рандомизирани да се включат в периода на поддържащо лечение. Всички включени пациенти трябва преди това да са били лекувани с най-малко една системна антилимфомна терапия. За разлика от проучването NHL-007 проучването NHL-008 включва пациенти, които са рефрактерни на ритуксимаб (без отговор или с рецидив в рамките на 6 месеца след лечението с ритуксимаб или които са рефрактерни и на ритуксимаб, и на химиотерапия).

В периода на индукционното лечение леналидомид 20 mg е прилаган в дните 1-21 от повтарящи се 28-дневни цикли в продължение на 12 цикъла до неприемлива токсичност или до оттегляне на съгласието, или прогресия на заболяването. Дозата ритуксимаб е 375 mg/m2 всяка седмица в цикъл 1 (дни 1, 8, 15 и 22) и в ден 1 на всеки следващ 28-дневен цикъл (цикли 3, 5, 7, 9 и 11) до 12 цикъла терапия. Всички изчисления на дозата ритуксимаб са на базата на телесната повърхност (ТП) и действителното тегло на пациента.

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

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

	Всички пациенти			Пациенти с ФЛ		
	Общо N=187 [a]	Рефрактерни на ритуксимаб Да N=77	Рефрактерни на ритуксимаб Не N=110	Общо N=148	Рефрактерни на ритуксим.: Да N=60	Рефрактерни на ритуксим Не N=88
ORR, n (%) (ПО+ПОн+ЧО)	127 (67.9)	45 (58.4)	82 (75.2)	104 (70.3)	35 (58.3)	69 (79.3)
CRR, n (%) (ПО+ПОu)	79 (42.2)	27 (35.1)	52 (47.7)	62 (41.9)	20 (33.3)	42 (48.3)

Брой постигнали отговор	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% пациенти с ПнО [б] ≥ 6 месеца (95% ДИ) [в]	93.0 (85.1, 96.8)	90.4 (73.0, 96.8)	94.5 (83.9, 98.2)	94.3 (85.5, 97.9)	96.0 (74.8, 99.4)	93.5 (81.0, 97.9)
% пациенти с ПнО [б] ≥ 12 месеца (95% ДИ) [в]	79.1 (67.4, 87.0)	73.3 (51.2, 86.6)	82.4 (67.5, 90.9)	79.5 (65.5, 88.3)	73.9 (43.0, 89.8)	81.7 (64.8, 91.0)

ДИ = доверителен интервал; ПнО = продължителност на отговора; ФЛ = фоликуларен лимфом
а Популацията за първичен анализ за това проучване е популацията, за която може да се оцени ефикасността на индукционното
лечение.
б Продължителността на отговора се дефинира като времето (месеци) от първоначалния отговор (най-малко ЧО) до документирана
прогресия на заболяването или смърт, което настъпи първо.
в Статистика, получена по метода на Kaplan-Meier. 95% ДИ се базира на формулата Greenwood.
Бележки: Анализът е извършен само за пациенти, които получават ЧО или по-добър след датата на първата доза от индукционното
лечение и преди всякакво лечение през поддържащия период и всякаква последваща антилимфомна терапия през индукционния
период. Процентът се базира върху общия брой респондери.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция
Леналидомид се абсорбира бързо след перорален прием при здрави доброволци на гладно, с достигане на максимална плазмена концентрация между 0,5 и 2 часа след прилагане на дозата. При пациенти, както и при здрави доброволци, максималната концентрация (Cmax) и площта под кривата концентрация-време (AUC) нарастват пропорционално с повишаване на дозата. Многократните дози не причиняват изразена кумулация на 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 (14C)-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 клирънс при индивиди с нормална бъбречна функция е 90 %, като 4 % от леналидомида се елиминира чрез фецеса.

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

Възрастни хора

Не са провеждани специални клинични проучвания за оценка на фармакокинетиката на леналидомид при хора в старческа възраст. Популационните фармакокинетични анализи включват пациенти на възраст в диапазона от 39 до 85 години и показват, че възрастта не повлиява клирънса на леналидомид (експозицията в плазмата). Тъй като е по-вероятно пациентите в старческа възраст да имат намалена бъбречна функция, трябва внимателно 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 клирънс на урината, измерен в рамките на 24 часа, и креатининов клирънс, изчислен по формулата на Cockcroft-Gault. Резултатите показват, че с намаляването на бъбречната функция (< 50 ml/min) тоталният клирънс на леналидомид намалява пропорционално, което води до повишаване на AUC. AUC се повишава

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 клирънс > 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 клирънса на леналидомид (експозицията в плазмата). Няма налични данни за пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

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

Леналидомид има потенциал за остра токсичност; минималните летални дози след перорално приложение са 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 мутагеността не са открити ефекти, свързани с лекарствения продукт, нито на генно, нито на хромозомно ниво. Не са провеждани проучвания за карциногенност на леналидомид.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Лактоза
Микрокристална целулоза
Натриева кроскармелоза
Магнезиев стеарат

Капсулна обвивка

Леналидомид G.L. 5 mg твърди капсули
Брилянтно синьо FCF (E133)
Червен железен диоксид (E172)
Жълт железен диоксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Леналидомид G.L. 10 mg твърди капсули
Черен железен диоксид (E172)
Жълт железен диоксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Леналидомид G.L. 15 mg твърди капсули
Черен железен диоксид (E172)
Червен железен диоксид (E172)
Жълт железен диоксид (E172)
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Леналидомид G.L. 25 mg твърди капсули
Титанов диоксид (E171)
Желатин

Печатно мастило
Шеллак
Пропилен гликол (E1520)
Черен железен оксид (E172)
Калиев хидроксид (E525)
Силен амонячен разтвор (E527)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

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

Блистери от поливинилхлорид (PVC)/ полихлортрифлуороетилен (PCTFE)/ алуминиево фолио, съдържащи 7 твърди капсули.

Леналидомид G.L. 5 mg
Леналидомид G.L. 25 mg
Леналидомид G.L. 10 mg и 15 mg

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.

Медицинските специалисти и болногледачите трябва да използват ръкавици за еднократна употреба, когато работят с блистера или капсулата.

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

G. L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Леналидомид G.L. 5 mg твърди капсули	Регистрационен № 20200210
Леналидомид G.L. 10 mg твърди капсули	Регистрационен № 20200211
Леналидомид G.L. 15 mg твърди капсули	Регистрационен № 20200212
Леналидомид G.L. 25 mg твърди капсули	Регистрационен № 20200213

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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

Дата на първо разрешаване: 28.10.2020
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2024

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ