

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lenalidomide Krka 2,5 mg kapsułki twarde
Lenalidomide Krka 5 mg kapsułki twarde
Lenalidomide Krka 7,5 mg kapsułki twarde
Lenalidomide Krka 10 mg kapsułki twarde
Lenalidomide Krka 15 mg kapsułki twarde
Lenalidomide Krka 20 mg kapsułki twarde
Lenalidomide Krka 25 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera lenalidomidu chlorowodorek jednowodny w ilości odpowiadającej 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg lub 25 mg lenalidomidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka)

Lenalidomide Krka 2,5 mg kapsułki twarde

Wieczko kapsułki jest zielone, korpus kapsułki jest zielony z nadrukowanym czarnym znakiem 2.5. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od białej do żółto-białej lub do brązowo-białej. Rozmiar kapsułki twardej: 4, długość 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 5 mg kapsułki twarde

Wieczko kapsułki jest niebieskie, korpus kapsułki jest niebieski z nadrukowanym czarnym znakiem 5. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od białej do żółto-białej lub do brązowo-białej. Rozmiar kapsułki twardej: 2, długość 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 7,5 mg kapsułki twarde

Wieczko kapsułki jest brązowe, korpus kapsułki jest brązowy z nadrukowanym białym znakiem 7.5. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od białej do żółto-białej lub do brązowo-białej. Rozmiar kapsułki twardej: 1, długość 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 10 mg kapsułki twarde

Wieczko kapsułki jest zielone, korpus kapsułki jest brązowy z nadrukowanym białym znakiem 10. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od białej do żółto-białej lub do brązowo-białej. Rozmiar kapsułki twardej: 0, długość 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 15 mg kapsułki twarde

Wieczko kapsułki jest brązowe, korpus kapsułki jest niebieski z nadrukowanym czarnym znakiem 15. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od białej do żółto-białej lub do brązowo-białej. Rozmiar kapsułki twardej: 2, długość 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 20 mg kapsułki twarde

Wieczko kapsułki jest zielone, korpus kapsułki jest niebieski z nadrukowanym czarnym znakiem 20. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od białej do żółto-białej lub do brązowo-białej. Rozmiar

kapsułki twardej: 1, długość 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg kapsułki twarde

Wieczko kapsułki jest brązowe, korpus kapsułki jest brązowy z nadrukowanym białym znakiem 25. Zawartość kapsułki to proszek o barwie od białej do żółto-białej lub do brązowo-białej. Rozmiar kapsułki twardej: 0, długość 21 ± 1 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpiczak mnogi

Produkt Lenalidomide Krka w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

Produkt Lenalidomide Krka w terapii skojarzonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem (patrz punkt 4.2) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia.

Produkt Lenalidomide Krka w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

Zespoły mielodysplastyczne

Produkt Lenalidomide Krka w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe.

Chłoniak z komórek płaszczu

Produkt Lenalidomide Krka w monoterapii wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym na leczenie chłoniakiem z komórek płaszczu (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Chłoniak grudkowy

Produkt Lenalidomide Krka w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. *FL - follicular lymphoma*) (stopnia 1–3a).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Lenalidomide Krka powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

We wszystkich, opisanych niżej wskazaniach:

- Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).
- Dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznawianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.
- W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.
- Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin,

pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

Dawkowanie

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, podawany do progresji choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia.

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofili (ang. *ANC* – *Absolute Neutrophil Count*) wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli.

Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji.

Etapy zmniejszenia dawki

	Lenalidomid ^a	Deksametazon ^a
Dawka początkowa	25 mg	40 mg
Poziom dawki -1	20 mg	20 mg
Poziom dawki -2	15 mg	12 mg
Poziom dawki -3	10 mg	8 mg
Poziom dawki -4	5 mg	4 mg
Poziom dawki -5	2,5 mg	Nie dotyczy

^a Dawkowanie można zmniejszać niezależnie dla obu produktów.

Trombocytopenia

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszy się do $< 25 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem do końca cyklu ^a
Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce o 1 poziom mniejszej przy następnym cyklu leczenia

^a Jeżeli toksyczność ograniczająca dawkę (ang. *DLT* - *dose limiting toxicity*) wystąpi > 15 . Dnia cyklu, podawanie lenalidomidu zostanie przerwane przynajmniej do końca danego 28-dniowego cyklu.

Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się poniżej $< 0,5 \times 10^9/l$ powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę

^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *G-CSF* – *granulocyte colony-stimulating factor*) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

W przypadku toksyczności hematologicznej, dawkę lenalidomidu można przywrócić do kolejnego wyższego poziomu (dawka nie może przekroczyć dawki początkowej) w zależności od poprawy czynności szpiku kostnego (brak toksyczności hematologicznej przez przynajmniej 2 kolejne cykle: wartość $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ na początku nowego cyklu).

Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, z kontynuacją w postaci leczenia lenalidomidem i deksametazonem do wystąpienia progresji choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

Leczenie początkowe: lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Bortezomib należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym ($1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu. Dodatkowe informacje na temat dawkowania, schematu podawania i dostosowywania dawki produktów stosowanych razem z lenalidomidem, patrz punkt 5.1 i odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Zaleca się przeprowadzenie maksymalnie ośmiu 21-dniowych cykli leczenia (24 tygodnie leczenia początkowego).

Kontynuacja leczenia: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do wystąpienia progresji

Kontynuowanie podawania lenalidomidu w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności.

Etapy zmniejszania dawki

	Lenalidomid ^a
Dawka początkowa	25 mg
Poziom dawki -1	20 mg
Poziom dawki -2	15 mg
Poziom dawki -3	10 mg
Poziom dawki -4	5 mg
Poziom dawki -5	2,5 mg

^a Dawkowanie można zmniejszać niezależnie dla wszystkich produktów.

Trombocytopenia

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszy się do $< 30 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę

Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się poniżej $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę.

^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *G-CSF* – *granulocyte colony-stimulating factor*) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

Lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, z kontynuacją w postaci leczenia podtrzymującego lenalidomidem, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, przez nie więcej niż 9 cykli. Zalecana dawka melfalanu wynosi 0,18 mg/kg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka prednizonu wynosi 2 mg/kg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci, którzy ukończą 9 cykli lub którzy nie mogą ukończyć leczenia skojarzonego z powodu nietolerancji, leczeni są lenalidomidem w monoterapii, według schematu: 10 mg raz na dobę doustnie w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli do progresji choroby.

Etapy zmniejszenia dawki

	Lenalidomid	Melfalan	Prednizon
Dawka początkowa	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Poziom dawki -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Poziom dawki -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Poziom dawki -3	2,5 mg	Nie dotyczy	0,25 mg/kg

^a Jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

Trombocytopenia

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Najpierw zmniejszy się do $< 25 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 25 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem i melfalanem w dawce na poziomie -1 przy następnym cyklu leczenia
Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę.

Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l^a$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się poniżej $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę.

^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *G-CSF* – *granulocyte colony-stimulating factor*) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym pacjentów po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. *ASCT* – *autologous stem cell transplantation*)

Leczenie podtrzymujące lenalidomidem należy rozpoczynać po odpowiednim znormalizowaniu parametrów hematologicznych po ASCT u pacjentów niewykazujących dowodów na progresję choroby. Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli ANC wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę bez przerwy (w dniach 1–28 powtarzanych 28 dniowych cykli) do progresji choroby lub nietolerancji. Po 3 cyklach lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeżeli będzie dobrze tolerowany.

Etapy zmniejszania dawki

	Dawka początkowa (10 mg)	Dawka zwiększona (15 mg) ^a
Poziom dawki -1	5 mg	10 mg
Poziom dawki -2	5 mg (dni 1–21 co 28 dni)	5 mg
Poziom dawki -3	Nie dotyczy	5 mg (dni 1–21 co 28 dni)
	Nie podawać dawki mniejszej niż 5 mg (dni 1–21 co 28 dni)	

^a Po 3 cyklach lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeżeli jest dobrze tolerowana.

Trombocytopenia

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszy się do $< 30 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę

Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się poniżej $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę

^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *G-CSF* – *granulocyte colony-stimulating factor*) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$ lub $< 30 \times 10^9/l$, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4., 9. do 12. i 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1.-4. co 28 dni. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.

Etapy zmniejszenia dawki

Dawka początkowa	25 mg
Poziom dawki -1	15 mg
Poziom dawki -2	10 mg
Poziom dawki -3	5 mg

Trombocytopenia

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
--------------------------	-----------------------

Najpierw zmniejszy się do $< 30 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1
Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawek poniżej 5 mg na dobę.

Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się poniżej $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1, -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawek poniżej 5 mg na dobę.

^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *G-CSF* – *granulocyte colony-stimulating factor*) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS)

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 0,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 25 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli.

Etapy zmniejszenia dawki

Dawka początkowa	10 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -1	5 mg raz na dobę w dniach 1. do 28., co 28 dni
Poziom dawki -2	2,5 mg raz na dobę w dniach 1. do 28., co 28 dni
Poziom dawki -3	2,5 mg co drugi dzień w dniach 1. do 28., co 28 dni

Trombocytopenia

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Spadnie do $< 25 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 25 \times 10^9/l$ - $< 50 \times 10^9/l$ przynajmniej dwa razy w ciągu ≥ 7 dni, lub jeżeli liczba płytek w którymkolwiek momencie ponownie wzrośnie do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1, -2 lub -3).

Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie
Spadnie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1, -2 lub -3)

Przerwanie stosowania lenalidomidu

Należy przerwać stosowanie lenalidomidu u pacjentów, u których nie wystąpiła przynajmniej minimalna odpowiedź ze strony komórek erytroidalnych w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia,

objawiająca się przez przynajmniej 50% spadkiem konieczności przeprowadzania przetoczeń lub, przy braku przetoczeń, zwiększonym o 1 g/dl stężeniem hemoglobiny.

Chłoniak z komórek płaszczka

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli.

Etapy zmniejszania dawki

Dawka początkowa	25 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -1	20 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -2	15 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -3	10 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -4	5 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -5	2,5 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni ¹ 5 mg co drugi dzień w dniach 1. do 21., co 28 dni

¹ W krajach, w których dostępny jest produkt w kapsułkach o mocy 2,5 mg.

Trombocytopenia

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Spadnie do $< 50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
Powróci do $\geq 60 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1).
Ponownie zmniejszy się poniżej $50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
Powróci do $\geq 60 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2, -3, -4 lub -5). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -5.

Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie
Spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ przynajmniej na 7 dni, lub Spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub Spadnie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień.
Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1)
Ponownie zmniejszy się poniżej $1 \times 10^9/l$ na co najmniej 7 dni, lub spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub spadnie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2, -3, -4, -5). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -5.

Chłoniak grudkowy (FL)

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi $< 1 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$, chyba że jest to skutkiem nacieczenia szpiku kostnego przez chłoniak.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Zalecana dawka początkowa rytuksymabu wynosi 375 mg/m² dożylnie (i.v.) co tydzień w 1. cyklu (dni 1., 8., 15. i 22.) oraz w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu w cyklach od 2. do 5.

Etapy zmniejszenia dawki

Dawka początkowa	20 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -1	15 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -2	10 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -3	5 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni

Informacji na temat dostosowywania dawki z powodu toksyczności związanej z podawaniem rytuksymabu należy szukać w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Trombocytopenia

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszy się do $< 50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1)
Ponownie zmniejszy się poniżej $50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2, -3). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -3.

Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Spadnie do $< 1,0 \times 10^9/l$ przynajmniej na 7 dni lub Spadnie do $< 1,0 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub Spadnie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
Powróci do $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1)
Ponownie zmniejszy się poniżej $1,0 \times 10^9/l$ na co najmniej 7 dni lub spadnie do $< 1,0 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub spadnie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
Powróci do $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2, -3). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -3.

^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF).

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL) lub chłoniak grudkowy (FL)

Zespół rozpadu guza (ang. TLS – tumour lysis syndrome)

Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leczenie zapobiegające TLS (allopurynol, rasburykaza lub równoważne, zgodne z wytycznymi placówki) i odpowiednie nawodnienie (doustnie) w ciągu

pierwszego tygodnia pierwszego cyklu lub dłużej, jeśli istnieją wskazania kliniczne. Aby zapewnić monitorowanie w kierunku TLS, pacjentów należy poddawać badaniom biochemicznym co tydzień w czasie pierwszego cyklu i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Leczenie lenalidomidem można kontynuować (w dawce podtrzymującej) u pacjentów z TLS laboratoryjnym lub TLS klinicznym stopnia 1. Można też, według uznania lekarza, zmniejszyć dawkę o jeden poziom i kontynuować podawanie lenalidomidu. Należy stosować intensywne nawadnianie dożylne i odpowiednie leczenie zgodnie z miejscowym standardem postępowania do czasu wyrównania nieprawidłowości elektrolitowych. Może być konieczne leczenie z zastosowaniem rasbirykazy w celu złagodzenia hiperurykემii. Hospitalizacja pacjenta zależy od uznania lekarza. U pacjentów z TLS klinicznym stopnia 2.–4. należy przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać badania biochemiczne co tydzień lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy stosować intensywne nawadnianie dożylne i odpowiednie leczenie zgodnie z miejscowym standardem postępowania do czasu wyrównania nieprawidłowości elektrolitowych. Leczenie rasbirykaza i hospitalizacja zależą od uznania lekarza. Gdy objawy TLS ulegną złagodzeniu do stopnia 0., można wedle uznania lekarza wznowić leczenie lenalidomidem w następnej niższej dawce (patrz punkt 4.4).

Reakcja typu „tumour flare”

W zależności od uznania lekarza u pacjentów, u których wystąpiła reakcja typu „tumour flare” 1. lub 2. stopnia, lenalidomid można nadal stosować bez przerw i zmiany dawkowania. Podobnie w zależności od uznania lekarza można stosować leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), leczenie kortykosteroidami o ograniczonym czasie działania i (lub) leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi. U pacjentów z reakcją typu „tumour flare” 3. lub 4. stopnia należy przerwać leczenie lenalidomidem i rozpocząć leczenie z zastosowaniem NLPZ, kortykosteroidów i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Gdy objawy „tumour flare” ulegną złagodzeniu do ≤ 1 . stopnia, należy wznowić leczenie lenalidomidem w tej samej dawce do końca cyklu. Pacjentów można leczyć objawowo zgodnie z wytycznymi dla leczenia reakcji typu „tumour flare” 1. i 2. stopnia (patrz punkt 4.4).

Wszystkie wskazania

W razie wystąpienia toksyczności 3. lub 4. stopnia, uznanej za związaną ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów toksyczności do poziomu ≤ 2 ., według uznania lekarza.

W razie wystąpienia wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania lenalidomidu. Stosowanie lenalidomidu należy przerwać w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki 4. stopnia, wysypki związanej ze złuszczeniem się skóry, wysypki związanej z powstawaniem pęcherzy, lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*), toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Jeżeli leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia tych objawów, nie należy go wznowiać po ich ustąpieniu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Lenalidomide Krka nie należy stosować u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, ze względu na bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Aktualnie dostępne dane dotyczące farmakokinetyki przedstawiono w punkcie 5.2. Lenalidomid był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 91 lat, u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w wieku do 95 lat, oraz u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka w wieku do 88 lat (patrz punkt 5.1).

Ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek

u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas doboru dawki oraz kontrolować czynność nerek.

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepienia

Pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych należy dokładnie zbadać przed decyzją o wdrożeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, dawka początkowa deksametazonu to 20 mg/dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu.

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem nie jest konieczne dostosowanie dawki.

U pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych, którzy otrzymywali lenalidomid, częściej występowały ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia.

Leczenie skojarzone lenalidomidem było gorzej tolerowane u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim w wieku powyżej 75 lat, niż u pacjentów młodszych. W grupie tej większy odsetek pacjentów przerwał leczenie w związku z nietolerancją (działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia oraz ciężkie działania niepożądane), w porównaniu do pacjentów w wieku <75 lat.

Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia Odsetek pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku 65 lub więcej lat nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi lenalidomid z deksametazonem, a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane.

Zespoły mielodysplastyczne

Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku powyżej 65 lat, a pacjentami młodszymi.

Chłoniak z komórek płaszczu

U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku 65 lat lub starszymi, a pacjentami w wieku poniżej 65 lat.

Chłoniak grudkowy

U pacjentów z chłoniakiem grudkowym leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem ogólny odsetek występowania zdarzeń niepożądanych był podobny wśród pacjentów w wieku 65 lat lub starszych i pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Nie zaobserwowano ogólnej różnicy w skuteczności między tymi dwiema grupami wiekowymi.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki; u pacjentów z cięższymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić obniżona tolerancja na leczenie (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakiem z komórek płaszczu lub chłoniakiem grudkowym nie jest wymagane dostosowanie dawki.

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek, w początkowym okresie leczenia oraz w czasie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

Nie ma doświadczenia z pacjentami w krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min, konieczna dializa) z III fazy badań klinicznych.

Szpiczak mnogi

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę ¹
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	7,5 mg raz na dobę ² 15 mg co drugi dzień
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_k < 30$ ml/min., konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie.

¹ Dawkę można zwiększyć po 2 cyklach do 15 mg raz na dobę przy braku odpowiedzi na leczenie i przy dobrej tolerancji leczenia ze strony pacjenta.

² W krajach, w których dostępny jest produkt w kapsułkach o mocy 7,5 mg.

Zespoły mielodysplastyczne

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki	
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.)	Dawka początkowa	5 mg raz na dobę (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Poziom dawki -1*	2,5 mg raz na dobę (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Poziom dawki -2*	2,5 mg co drugi dzień (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	Dawka początkowa	2,5 mg raz na dobę (w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Poziom dawki -1*	2,5 mg co drugi dzień (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Poziom dawki -2*	2,5 mg dwa razy w tygodniu (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_k < 30$ ml/min., konieczność dializowania) W dniach dializowania, dawkę należy podawać po dializie.	Dawka początkowa	2,5 mg raz na dobę (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Poziom dawki -1*	2,5 mg co drugi dzień (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Poziom dawki -2*	2,5 mg dwa razy w tygodniu (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)

* Zalecane etapy zmniejszania dawki w trakcie leczenia i ponownego rozpoczynania leczenia, w celu przeciwdziałania neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innemu działaniu toksycznemu 3. lub 4. stopnia uznanym za związane z leczeniem lenalidomidem, jak opisano wyżej.

Chłoniak z komórek płaszczą

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę ¹
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	7,5 mg raz na dobę ² 15 mg co drugi dzień

Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) (Cl _k < 30 ml/min., konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania, dawkę należy podawać po dializie.
---	--

¹ Dawkę można zwiększyć po 2 cyklach do 15 mg raz na dobę przy braku odpowiedzi na leczenie i przy dobrej tolerancji leczenia ze strony pacjenta.

² W krajach, w których dostępny jest produkt w kapsułkach o mocy 7,5 mg.

Chłoniak grudkowy

Czynność nerek (Cl _k)	Dostosowanie dawki (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ≤ Cl _k < 60 ml/min)	10 mg raz na dobę ^{1,2}
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (Cl _k < 30 ml/min, bez konieczności dializowania)	5 mg raz na dobę
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) (Cl _k < 30 ml/min, konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania, dawkę należy podawać po dializie

¹ Dawkę można zwiększyć po 2 cyklach do 15 mg raz na dobę, jeśli pacjent toleruje leczenie.

² U pacjentów otrzymujących dawkę początkową 10 mg, w przypadku zmniejszenia dawki w celu przeciwdziałania neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innemu działaniu toksycznemu lub 4. stopnia uznanemu za związane z leczeniem lenalidomidem, nie należy stosować dawek poniżej 5 mg co drugi dzień lub 2,5 mg raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem, dalsza modyfikacja dawki lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być oparta na indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie, w sposób opisany powyżej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Lenalidomid nie był oficjalnie badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Lenalidomide Krka w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać (patrz punkt 6.6.). Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, można je przyjmować z posiłkiem lub bez.

Kapsułek z lenalidomidem nie należy przeciskać przez folię w blistrze, ponieważ może to spowodować uszkodzenie kapsułki. Kapsułkę należy wyjąć z opakowania poprzez oderwanie folii z jednej, oddzielnej komórki blistra.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety ciężarne.
- Kobiety mogące zażyć w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciężcy (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy przed rozpoczęciem leczenia zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę.

Kryteria określające kobiety niemogące zajść w ciążę

Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za mogącą zajść w ciążę, chyba że spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok (brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę);
- przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa;
- uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia;
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

- pacjentka rozumie oczekiwane ryzyko teratogenności dla nienarodzonego dziecka;
- pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia;
- nawet jeśli u kobiety w wieku rozrodczym wystąpi brak menstruacji, musi ona przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji;
- pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji;
- pacjentka została poinformowana i zrozumiała potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę;
- pacjentka rozumie potrzebę rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu lenalidomidu poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego;
- pacjentka rozumie potrzebę i zgadza się na wykonywanie testów ciążowych przynajmniej co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów;
- pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem lenalidomidu.

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz, że jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- zrozumieć oczekiwane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę;
- zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, niestosując skutecznych środków antykoncepcyjnych (nawet jeżeli mężczyzna w przeszłości poddał się zabiegowi wazektomii) w czasie leczenia i przez co najmniej 7 dni od podania ostatniej dawki i (lub) zakończenia leczenia;
- zrozumieć, że jeżeli partnerka zajdzie w ciążę w czasie kiedy mężczyzna przyjmuje lenalidomid lub w krótkim czasie po zaprzestaniu stosowania lenalidomidu, mężczyzna powinien jak najszybciej poinformować o tym fakcie swojego lekarza prowadzącego, oraz zaleca się, by partnerka została skierowana do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w zakresie teratologii, w celu przeprowadzenia badań oraz uzyskania porady.

W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę lekarz zapisujący lek musi upewnić się, że:

- pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego poziomu zrozumienia;
- pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki.

Antykoncepcja

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika opieki zdrowotnej w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- implanty;
- system terapeutyczny domaciczny (IUS) uwalniający lewonorgestrel;
- octan medroksyprogesteronu w postaci depot;
- sterylizacja przez podwiązanie jajowodów;
- pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy;
- pigułki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim zażywających lenalidomid w terapii skojarzonej i w mniejszym stopniu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka, przyjmującymi lenalidomid w monoterapii, stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Implanty i systemy terapeutyczne domaciczne uwalniające lewonorgestrel wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia w trakcie ich umieszczania oraz nieregularnym krwawieniem z pochwy. Należy rozważyć profilaktyczne podanie antybiotyków, szczególnie u pacjentek z neutropenią.

Zwykle nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania i utratę krwi menstruacyjnej, co może pogorszyć stan pacjentów z neutropenią lub trombocytopenią.

Testy ciążowe

U kobiet mogących zajść w ciążę trzeba wykonać pod nadzorem personelu medycznego testy ciążowe o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z lokalną praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety mogące zajść w ciążę, które praktykują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Lenalidomid powinien zostać wydany kobietom mogącym zajść w ciążę w ciągu 7 dni od jego przepisania.

Przed rozpoczęciem leczenia

Konieczne jest przeprowadzenie testu ciążowego pod nadzorem personelu medycznego w trakcie wizyty, podczas której zapisany został lenalidomid, lub na 3 dni przed wizytą u lekarza zapisującego lek, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia lenalidomidem.

Obserwacja i zakończenie leczenia

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany przynajmniej co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której przepisano lek, lub 3 dni przed wizytą u lekarza zapisującego lek.

Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego leku innej osobie oraz aby zwrócili wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia, w celu bezpiecznego ich usunięcia.

Podczas leczenia lenalidomidem (w tym w trakcie przerw w dawkowaniu) i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia pacjent nie może oddawać krwi ani nasienia.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 6.6).

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom ochrony zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące oczekiwanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Osoba przepisująca lek musi poinformować pacjenta o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym oraz o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w Programie Zapobiegania Ciąży, a także przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, wypełnić kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, według ustaleń z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi. W porozumieniu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi wdrożono Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmujący wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania informacji związanych ze wskazaniem, mający na celu kontrolę wykorzystania produktu poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie leku kobietom mogącym zająć w ciążę powinno nastąpić w czasie 7 dni od wystawienia recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika ochrony zdrowia testu ciążowego z wynikiem negatywnym.

Kobietom mogącym zająć w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawały mięśnia sercowego, szczególnie u tych ze znanymi czynnikami ryzyka oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia u pacjentów stosujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy - powinni zostać poddani dokładnej obserwacji, oraz należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia).

Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

Ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) jest podwyższone w związku ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia

żytnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka leczenie lenalidomidem w monoterapii było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia żytniej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej) w porównaniu do pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu (patrz punkty 4.5 oraz 4.8).

Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego i epizodów naczyniowo-mózgowych) jest podwyższone w związku ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Obserwowano mniejsze ryzyko w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. Częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic była mniejsza u pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu.

W związku z tym, pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni być poddani dokładnej obserwacji. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody choroby zakrzepowo-zatorowej mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza, powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid i deksametazon. Przy stężeniu hemoglobiny powyżej 12 g/dl należy zakończyć leczenie czynnikami wpływającymi na erytropoezę.

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęki nóg lub ramion. Zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

Jeżeli u pacjenta występują jakiegokolwiek epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, należy przerwać leczenie i rozpocząć standardową terapię przeciwzakrzepową. Po ustabilizowaniu pacjenta w terapii przeciwzakrzepowej i po opanowaniu wszelkich objawów choroby zakrzepowo-zatorowej, zgodnie z oceną ryzyka i potencjalnych korzyści, można ponownie podjąć leczenie lenalidomidem w pierwotnej dawce. Pacjent podczas leczenia lenalidomidem powinien stosować terapię przeciwzakrzepową.

Nadciśnienie płucne

U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego, w tym przypadki prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia lenalidomidem należy badać pacjentów w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej układu krążenia i układu oddechowego.

Neutropenia i trombocytopenia

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenia morfologii krwi obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka badania kontrolne należy przeprowadzać co 2 tygodnie w 3. i 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. U pacjentów z chłoniakiem grudkowym badania kontrolne należy przeprowadzać co tydzień przez pierwsze 3 tygodnie cyklu 1. (28 dni), co 2 tygodnie od 2. do 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. Konieczne może być przerwanie podawania produktu leczniczego i (lub) zmniejszenie

dawki (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć w leczeniu pacjenta zastosowanie czynników wzrostu. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania epizodów gorączki.

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienie z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków, mogących wywoływać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne).

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania lenalidomidu z innymi produktami o działaniu mielosupresyjnym.

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem

Działania niepożądane zgłoszone w badaniu CALGB 100104 obejmowały zdarzenia po zastosowaniu dużej dawki melfalanu i po ASCT (HDM/ASCT) oraz zdarzenia z okresu leczenia podtrzymującego. Podczas drugiej analizy zidentyfikowano zdarzenia, które wystąpiły po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu IFM 2005-02 obejmowały wyłącznie okres leczenia podtrzymującego.

Ogólnie neutropenię 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem niż w grupach placebo w dwóch badaniach oceniających leczenie podtrzymujące lenalidomidem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim (ang. *NDMM* - *newly diagnosed multiple myeloma*) po ASCT (odpowiednio, 32,1% i 26,7% [16,1% i 1,8% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 16,4% i 0,7% w badaniu IFM 2005-02). Działania niepożądane związane z neutropenią występujące w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia lenalidomidem zgłaszano, odpowiednio, u 2,2% pacjentów w badaniu CALGB 100104 i u 2,4% pacjentów w badaniu IFM 2005-02. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z taką samą częstością w grupach otrzymujących podtrzymujące leczenie lenalidomidem i w grupach placebo w obu badaniach (odpowiednio, 0,4% i 0,5% [0,4% i 0,5% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 0,3% i 0% w badaniu IFM 2005-02). Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączki. Konieczne może być przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Trombocytopenię stopnia 3. i 4. obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem niż w grupach placebo w dwóch badaniach oceniających leczenie podtrzymujące lenalidomidem u pacjentów z NDMM po ASCT (odpowiednio, 37,5% i 30,3% [17,9% i 4,1% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 13,0% i 2,9% w badaniu IFM 2005-02). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków, mogących wywoływać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

W badaniu SWOG S0777 neutropenię 4. stopnia obserwowano z mniejszą częstością w grupie otrzymującej lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) (odpowiednio 2,7% i 5,9%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej schemat RVd i w grupie otrzymującej schemat Rd (odpowiednio 0,0% i 0,4%). Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączki. Konieczne może być przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Trombocytopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupie otrzymującej schemat RVd niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 17,2% i 9,4%).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z małymi dawkami

deksametazonu, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z niższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia niż po zastosowaniu terapii porównawczej (8,5% w grupach Rd [leczenie ciągłe] i Rd18 [leczenie w 18 czterotygodniowych cyklach], w porównaniu do 15% w grupie leczonej melfalanem, prednizonem, talidomidem, patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z podobną częstością jak w grupie odniesienia (0,6% u pacjentów z grup Rd i Rd18 leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,7% w grupie otrzymującej melfalan, prednizon, talidomid, patrz punkt 4.8).

Trombocytopenię 3. i 4. stopnia obserwowano rzadziej u pacjentów z grup Rd i Rd18, niż u pacjentów z grupy odniesienia (odpowiednio, 8,1% vs 11,1%).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z wyższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (34,1% w grupie otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid z kontynuacją lenalidomidem [MPR+R] oraz otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid z kontynuacją placebo [MPR+p], w porównaniu do 7,8% w grupie MPp+p; patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (1,7% w grupie MPR+R/MPR+p, w porównaniu do 0,0% w grupie MPp+p; patrz punkt 4.8).

Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (40,4% w grupach MPR+R/MPR+p, w porównaniu do 13,7% w grupie MPp+p; patrz punkt 4.8).

Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8).

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8).

Zespoły mielodysplastyczne

U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczenie lenalidomidem jest związane z częstszym występowaniem neutropenii i trombocytopenii 3. i 4. stopnia w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.8).

Chłoniak z komórek płaszczka

Stosowanie lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka wiąże się z częstszym występowaniem neutropenii 3. i 4. stopnia, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (patrz punkt 4.8).

Chłoniak grudkowy

Stosowanie skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem u pacjentów z chłoniakiem grudkowym wiąże się z częstszym występowaniem neutropenii 3. lub 4. stopnia w porównaniu z pacjentami z grupy otrzymującej schemat placebo/rytuksymab. Gorączkę neutropeniczną oraz trombocytopenię 3. lub 4. stopnia częściej obserwowano w grupie leczonej schematem lenalidomid/rytuksymab (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności i nadczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób mających wpływ na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy na początku i podczas leczenia.

Neuropatia obwodowa

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, o którym wiadomo, że może wywoływać ciężką neuropatię obwodową.

Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania neuropatii obwodowej w powiązaniu ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, monoterapią lenalidomidem lub długotrwałym stosowaniem lenalidomidu w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim.

Skojarzone leczenie lenalidomidem, dożylnym bortezomibem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neuropatii obwodowej. Częstość była niższa, gdy bortezomib podawano podskórnie. Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.8 i ChPL bortezomibu.

Reakcja typu „tumour flare” i zespół rozpadu guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu rozpadu guza (ang. *TLS - Tumour Lysis Syndrome*). Odnotowano przypadki TLS i reakcje typu „tumour flare” (ang. *TFR - Tumour Flare Reaction*), w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). Ryzyko TLS i TFR dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie lenalidomidu u tych pacjentów. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani, szczególnie w 1. cyklu lub w trakcie zwiększania dawki, i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Chłoniak z komórek płaszczu

Zaleca się ściśle monitorowanie i przeprowadzenie dokładnej oceny w kierunku TFR. Pacjenci z wysokim wskaźnikiem prognostycznym dla chłoniaka z komórek płaszczu (ang. *MIPI – Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) w chwili rozpoznania lub pacjenci z masywną chorobą (przynajmniej jedna zmiana o największej średnicy ≥ 7 cm) przed rozpoczęciem leczenia mogą znajdować się w grupie ryzyka wystąpienia reakcji typu „tumour flare”. Reakcja typu „tumour flare” może naśladować progresję choroby. U pacjentów w badaniach MCL-002 i MCL-001, u których wystąpiła reakcja typu TFR 1. i 2. stopnia, objawy TFR kontrolowano podawaniem kortykosteroidów, NLPZ i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Decyzję o rozpoczęciu leczenia TFR należy podjąć po przeprowadzeniu szczegółowej oceny klinicznej każdego pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Chłoniak grudkowy

Zaleca się ściśle monitorowanie i przeprowadzenie dokładnej oceny w kierunku TFR. Reakcja typu „tumour flare” może naśladować progresję choroby. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja typu TFR 1. i 2. stopnia, objawy TFR kontrolowano podawaniem kortykosteroidów, NLPZ i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Decyzję o rozpoczęciu terapii TFR należy podjąć po przeprowadzeniu szczegółowej oceny klinicznej każdego pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Zaleca się ściśle monitorowanie i przeprowadzenie dokładnej oceny w kierunku TLS. Pacjenci powinni być dobrze nawodnieni i otrzymywać leczenie profilaktyczne TLS w dodatku do cotygodniowego wykonywania badań biochemicznych w ciągu pierwszego cyklu lub dłużej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Rozmiar guza

Chłoniak z komórek płaszczu

Lenalidomid nie jest zalecany w leczeniu pacjentów z dużym rozmiarem guza, jeśli możliwe jest zastosowanie innych schematów leczenia.

Wczesny zgon

W badaniu MCL-002 wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20

tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (40%) oraz 6/28 (21%) (patrz punkt 5.1).

Zdarzenia niepożądane

W badaniu MCL-002, w trakcie 1. cyklu leczenia przerwano u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia u pacjentów z dużym rozmiarem guza, w 1. cyklu w grupie otrzymującej lenalidomid były zdarzenia niepożądane (patrz punkt 4.8), w tym objawy przedmiotowe reakcji typu „*tumour flare*” (TFR). Informacje dotyczących dostosowania dawki w przypadku TFR znajdują się w punkcie 4.2. Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy ≥ 5 cm lub 3 zmiany o średnicy ≥ 3 cm.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

U pacjentów leczonych lenalidomidem odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej i ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych reakcji oraz o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznowiać leczenia przerwanego z powodu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Drugie nowotwory pierwotne

W badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano zwiększenie częstości drugich nowotworów pierwotnych (ang. *SPM - second primary malignancies*) (3,98 na 100 osobolat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 osobolat). Nieinwazyjne SPM obejmują podstawniokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych SPM były to guzy lite.

W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego u pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu obserwowano 4,9-krotne zwiększenie częstości występowania hematologicznych SPM (przypadki ostrej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych) u osób otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem do progresji (1,75 na 100 osobolat) w porównaniu z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (0,36 na 100 osobolat).

Obserwowano 2,12-krotne zwiększenie częstości występowania drugich nowotworów pierwotnych litych u osób otrzymujących lenalidomid (9 cykli) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (1,57 na 100 osobolat) w porównaniu z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (0,74 na 100 osobolat).

U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy, częstość występowania hematologicznych SPM (0,16 na 100 osobolat) nie była zwiększona w porównaniu do pacjentów otrzymujących melfalan w skojarzeniu z prednizonem (0,79 na 100 osobolat).

Obserwowano 1,3-krotne zwiększenie częstości występowania SPM w postaci guzów litych u osób otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy (1,58 na 100 osobolat) w porównaniu z talidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (1,19 na 100 osobolat).

U pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim otrzymującym lenalidomid w skojarzeniu z

bortezomibem i deksametazonem częstość występowania hematologicznych SPM wynosiła 0,00–0,16 na 100 osobolat, natomiast częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 0,21–1,04 na 100 osobolat.

Zwiększone ryzyko drugich nowotworów pierwotnych związane z lenalidomidem jest również istotne w przypadku NDMM po przeszczepie komórek macierzystych. Mimo że to ryzyko nie zostało jeszcze w pełni poznane, należy je brać pod uwagę, rozważając lub stosując lenalidomid w takim przypadku.

Częstość występowania nowotworów hematologicznych, głównie AML, MDS i nowotworów z komórek B (w tym chłoniaka Hodgkina), wynosiła 1,31 na 100 osobolat w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz 0,58 na 100 osobolat w grupie placebo (1,02 na 100 osobolat w przypadku pacjentów przyjmujących lenalidomid po ASCT oraz 0,60 na 100 osobolat w przypadku pacjentów nieprzyjmujących lenalidomidu po ASCT). Częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 1,36 na 100 osobolat w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz 1,05 na 100 osobolat w grupie placebo (1,26 na 100 osobolat w przypadku pacjentów przyjmujących lenalidomid po ASCT oraz 0,60 na 100 osobolat w przypadku pacjentów nieprzyjmujących lenalidomidu po ASCT).

Przed rozpoczęciem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po leczeniu z wykorzystaniem dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych należy uwzględnić ryzyko wystąpienia hematologicznego SPM. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie nowotwory pierwotne oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Progresja do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku

Kariotyp

Zmienne ze stanu początkowego, włączając w to złożone zmiany cytogenetyczne, związane są z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń, u których występuje delecja 5q. W połączonej analizie dwóch badań klinicznych dotyczących stosowania lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, pacjenci ze złożonymi zmianami cytogenetycznymi obciążeni byli najwyższym szacowanym skumulowanym ryzykiem progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (38,6%). Szacowane ryzyko progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8%, w porównaniu do 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną.

W związku z tym, stosunek korzyści do ryzyka dla lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi związanymi z delecją 5q oraz złożonymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi pozostaje nieznany.

Status genu TP53

U 20 do 25% pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) niższego ryzyka z delecją 5q występuje mutacja w obrębie genu TP53, która związana jest z większym ryzykiem progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML). W analizie *post-hoc* badania klinicznego (MDS-004) lenalidomidu w zespołach mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, uzyskano wartość wskaźnika progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (AML) równą 27,5% u pacjentów pozytywnych w teście IHC- p53 (1% poziom odcięcia w odniesieniu do silnego barwienia jądra komórkowego, z wykorzystaniem immunochemicznego oznaczenia białka p53, jako wyznacznika mutacji w obrębie genu TP53) i 3,6% u pacjentów negatywnych w teście IHC-p53 ($p = 0,0038$) (patrz punkt 4.8).

Progresja do innych nowotworów w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka

W przypadku chłoniaka z komórek płaszczka stwierdzono ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej, nowotworów z komórek typu B i nieczerniakowego raka skóry.

Drugie nowotwory pierwotne w przebiegu chłoniaka grudkowego

W badaniu z udziałem pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (ang. *indolent non-Hodgkin lymphoma*, iNHL), w którym uczestniczyli także pacjenci z

chłoniakiem grudkowym, nie zaobserwowano podwyższonego ryzyka SPM w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą otrzymującą schemat placebo/rytuksymab. Hematologiczne SPM w postaci ostrej białaczki szpikowej (ang. *AML – acute myeloid leukaemia*) wystąpiły z częstością 0,29 na 100 osobołat w grupie otrzymującej skojarzenie lenalidomid/rytuksymab i 0,29 na 100 osobołat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab. Częstość występowania hematologicznych i litych SPM (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry) wynosiła 0,87 na 100 osobołat w grupie otrzymującej skojarzenie lenalidomid/rytuksymab i 1,17 na 100 osobołat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab, przy czym mediana czasu obserwacji wynosiła 30,59 miesiąca (zakres: 0,6– 50,9 miesiąca).

Przypadki nieczerniakowego raka skóry stanowią stwierdzone zagrożenie i obejmują przypadki raka płaskonabłonkowego skóry lub raka podstawnokomórkowego skóry.

Pacjentów należy monitorować w kierunku SPM. Rozważając leczenie lenalidomidem, należy wziąć pod uwagę zarówno potencjalne korzyści ze stosowania lenalidomidu, jak i ryzyko związane z SPM.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej hepatotoksyczności wywoływanej lekami jest nieznany, jednak w niektórych przypadkach, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz terapia antybiotykowa mogą stanowić czynniki ryzyka.

Często zgłaszano występowanie nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby potwierdzone wynikami testów były w zasadzie bezobjawowe i ustępowały po przerwaniu leczenia. Po powrocie parametrów do wartości początkowych, można rozważyć leczenie mniejszą dawką.

Lenalidomid jest wydalany przez nerki. U pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku we krwi, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych oraz hepatotoksyczności. Należy monitorować czynność wątroby, szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie, lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby.

Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim są narażeni na zakażenia, włączając zapalenie płuc. U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano wyższą częstość występowania w porównaniu z pacjentami z NDMM, niekwalifikującymi się do przeszczepienia, oraz u pacjentów z NDMM po przeszczepieniu, otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem w porównaniu z placebo. Zakażenia ≥ 3 . stopnia występowały przy neutropenii u mniej niż jednej trzeciej pacjentów. Pacjenci ze znanym ryzykiem zakażenia powinni być ściśle monitorowani. Wszystkich pacjentów należy pouczyć, aby w przypadku pierwszych objawów zakażenia (np. kaszel, gorączka, itd.) skontaktować się z lekarzem, co pozwoli to na wczesne podjęcie leczenia i w efekcie na złagodzenie choroby.

Reaktywacja zakażenia wirusowego

U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym ciężkich przypadków reaktywacji zakażenia wirusem półpaśca lub zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV).

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusowego zakończyła się zgonem.

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca prowadziła do wystąpienia rozsianego półpaśca, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez wirusa półpaśca lub ocznej postaci półpaśca, co wymagało tymczasowego wstrzymania lub przerwania podawania

lenalidomidu oraz wprowadzenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego.

U pacjentów przyjmujących lenalidomid, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B, rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia lenalidomidem oraz wprowadzeniem odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. Przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV, zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować środki ostrożności, jeśli lenalidomid jest stosowany u pacjentów zakażonych w przeszłości HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. Pacjentów tych należy poddać dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

Podczas stosowania lenalidomidu odnotowano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy), w tym przypadki śmiertelne. Występowanie PML notowano w okresie od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem. Najczęściej przypadki te zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub u tych, u których wcześniej stosowano inną chemioterapię immunosupresyjną. Zadaniem lekarza jest regularne kontrolowanie pacjenta oraz uwzględnianie PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz objawami kognitywnymi lub behawioralnymi. Lekarz powinien również doradzić pacjentowi, że należy powiedzieć swojemu partnerowi lub opiekunowi o odbywanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy.

Ocena PML powinna opierać się na badaniu neurologicznym, diagnostyce metodą rezonansu magnetycznego mózgu i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego dla DNA JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z testowaniem na JCV. Negatywne wyniki PCR JCV nie wykluczają PML. Jeśli nie można postawić alternatywnej diagnozy, wskazane mogą być dalsze obserwacje oraz wykonanie dodatkowych badań.

Jeśli podejrzewa się PML, należy wstrzymać dalsze podawanie leku, aż do czasu wykluczenia, że PML nie występuje. Jeśli badania potwierdzą PML, konieczne jest natychmiastowe przerwanie podawania lenalidomidu.

Pacjenci z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim

Częstość występowania przypadków nietolerancji (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, ciężkie działania niepożądane, przerwanie leczenia) była wyższa w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat, ze szpiczakiem III stopnia, zgodnie z międzynarodowym systemem stopniowania, sprawnością w skali ECOG ≥ 2 lub klirensiem kreatyniny <60 ml/min, przy podawaniu lenalidomidu w terapii skojarzonej. Pacjenci powinni zostać poddani szczególnej obserwacji pod kątem tolerancji lenalidomidu w terapii skojarzonej, z uwzględnieniem wieku, szpiczaka III stopnia zaawansowania, sprawności w skali ECOG ≥ 2 lub klirensu kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Zaćma

Zgłaszano większą częstość występowania zaćmy u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. Zaleca się regularne kontrolowanie wzroku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza, powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid z deksametazonem (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Lenalidomid nie jest induktorem enzymów. W badaniu *in vitro* na ludzkich hepatocytach lenalidomid w różnych badanych stężeniach nie indukował CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Z tego powodu w przypadku podania samego lenalidomidu nie jest oczekiwane wystąpienie indukcji prowadzącej do obniżonej skuteczności produktów leczniczych, w tym hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jednak deksametazon jest słabym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4 i prawdopodobnie wywiera również wpływ na inne enzymy i białka transportujące. Nie można wykluczyć, że w trakcie leczenia skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu. Należy podjąć skuteczne środki, aby zapobiec ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Warfaryna

Jednoczesne wielokrotne podawanie lenalidomidu w dawce 10 mg raz na dobę nie wpływało na farmakokinetykę pojedynczej dawki R- i S-warfaryny. Jednoczesne podanie warfaryny w pojedynczej dawce 25 mg nie wpływało na farmakokinetykę lenalidomidu. Nie wiadomo jednak, czy interakcja zachodzi w czasie stosowania klinicznego (jednoczesne leczenie deksametazonem). Deksametazon jest słabym lub umiarkowanym induktorem enzymów i jego wpływ na warfarynę nie jest znany. Zaleca się ściśle kontrolowanie stężenia warfaryny podczas leczenia.

Digoksyna

Jednoczesne stosowanie z lenalidomidem w dawce 10 mg raz na dobę zwiększało stężenie osoczowe digoksyny (0,5 mg, pojedyncza dawka) o 14% z 90% CI (przedział ufności) [0,52%-28,2%]. Nie wiadomo, czy efekt będzie inny w praktyce klinicznej (większe dawki lenalidomidu i jednoczesne leczenie deksametazonem). Z tego względu podczas leczenia lenalidomidem zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny.

Statyny

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia rhabdmiolizy w przypadku jednoczesnego podawania statyn i lenalidomidu, które może być addytywne. Szczególnie w pierwszych tygodniach leczenia uzasadniona jest wzmożona kontrola kliniczna i laboratoryjna.

Deksametazon

Równoczesne podawanie deksametazonu (40 mg raz na dobę) w dawce pojedynczej lub wielokrotnej nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lenalidomidu podawanego w dawce wielokrotnej (25 mg raz na dobę).

Interakcje z inhibitorami glikoproteiny P

W warunkach *in vitro*, lenalidomid jest substratem dla glikoproteiny P, ale nie jest jej inhibitorem. Równoczesne podawanie w dawce wielokrotnej chinidyny (600 mg, dwa razy na dobę), będącej silnym inhibitorem glikoproteiny P lub umiarkowanie silnego inhibitora/substratu glikoproteiny P, temsyrolimusu (25 mg), nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lenalidomidu (25 mg). Równoczesne podawanie lenalidomidu nie zmieniało farmakokinetyki temsyrolimusu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ze względu na właściwości teratogenne, lenalidomid należy przepisywać z uwzględnieniem programu zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.4), chyba że istnieją wiarygodne przesłanki, że pacjentka nie może zajść w ciążę.

Kobiety mogące zajść w ciążę / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli w trakcie

leczenia lenalidomidem kobieta zajdzie w ciążę, leczenie musi zostać przerwane, a pacjentka powinna zostać skierowana do specjalisty doświadczonego w ocenie teratogennego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady. Jeśli partnerka mężczyzny leczonego lenalidomidem zajdzie w ciążę, zaleca się skierowanie jej do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji.

Ciąża

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone.

Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkt 5.3). Z tego względu można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu i lenalidomid jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lenalidomid przenika do mleka ludzkiego. Dlatego podczas leczenia lenalidomidem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Badania na szczurach z wykorzystaniem lenalidomidu w dawkach do 500 mg/kg (dawka odpowiednio około 200 do 500-razy większą niż stosowana u ludzi dawka 25 i 10 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie wykazały występowania działań niepożądanych związanych z płodnością ani szkodliwego wpływu na płodność rodziców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lenalidomid wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania lenalidomidu zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i niewyraźne widzenie. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem

W celu określenia działań niepożądanych w badaniu CALGB 100104 zastosowano podejście zachowawcze. Działania niepożądane opisane w tabeli 1 obejmowały zdarzenia po HDM/ASCT oraz zdarzenia z okresu leczenia podtrzymującego. Druga analiza, podczas której zidentyfikowano zdarzenia, które wystąpiły po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego, wskazuje, że częstości opisane w tabeli 1 mogą być większe niż faktycznie obserwowano podczas okresu leczenia podtrzymującego. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu IFM 2005-02 obejmowały wyłącznie okres leczenia podtrzymującego.

Ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) podczas stosowania lenalidomidu w

leczeniu podtrzymującym niż przy stosowaniu placebo. Należały do nich:

- Zapalenie płuc (10,6%: złożony termin) w badaniu IFM 2005-02
- Zakażenie płuc (9,4% [9,4% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego]) w badaniu CALGB 100104

W badaniu IFM 2005-02 do działań niepożądanych obserwowanych częściej podczas stosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż przy stosowaniu placebo należały: neutropenia (60,8%), zapalenie oskrzeli (47,4%), biegunka (38,9%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (34,8%), skurcze mięśni (33,4%), leukopenia (31,7%), astenia (29,7%), kaszel (27,3%), trombocytopenia (23,5%), zapalenie żołądka i jelit (22,5%) i gorączka (20,5%).

W badaniu CALGB 100104 do działań niepożądanych obserwowanych częściej podczas stosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż przy stosowaniu placebo należały: neutropenia (79,0% [71,9% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego]), trombocytopenia (72,3% [61,6%]), biegunka (54,5% [46,4%]), wysypka (31,7% [25,0%]), zakażenia górnych dróg oddechowych (26,8% [26,8%]), zmęczenie (22,8% [17,9%]), leukopenia (22,8% [18,8%]) i niedokrwistość (21,0% [13,8%]).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

W badaniu SWOG S0777 następujące ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z doustnym bortezomibem i deksametazonem niż w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem:

- Niedociśnienie tętnicze (6,5%), zakażenie płuc (5,7%), odwodnienie (5,0%).

Następujące działania niepożądane obserwowano częściej w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niż w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem: zmęczenie (73,7%), neuropatia obwodowa (71,8%), trombocytopenia (57,6%), zaparcie (56,1%), hipokalcemia (50,0%).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

Ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu (Rd oraz Rd18), niż przy stosowaniu melfalanu, prednizonu i talidomidu (MPT). Należały do nich:

- Zapalenie płuc (9,8%)
- Niewydolność nerek (włączając postać ostrą) (6,3%)

Do działań niepożądanych obserwowanych częściej w grupach Rd lub Rd18, niż w grupie MPT, należały: biegunka (45,5%), zmęczenie (32,8%), ból pleców (32,0%), astenia (28,2%), zaburzenia snu (27,6%), wysypka (24,3%), osłabione łąknienie (23,1%), kaszel (22,7%), gorączka (21,4%) oraz skurcze mięśni (20,5%).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

Ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid, z następczym podtrzymywaniem lenalidomidem (MPR+R) lub melfalan, prednizon i lenalidomid, z następczą kontynuacją placebo (MPR+p), niż u pacjentów otrzymujących melfalan i prednizon, z następczą kontynuacją placebo (MPp+p). Należały do nich:

- Gorączka neutropeniczna (6,0%)
- Niedokrwistość (5,3%)

Do działań niepożądanych obserwowanych częściej w grupach MPR+R lub MPR+p, niż w grupie MPp+p, należały: neutropenia (83,3%), niedokrwistość (70,7%), trombocytopenia (70,0%), leukopenia (38,8%), zaparcia (34,0%), biegunka (33,3%), wysypka (28,9%), gorączka (27,0%), obrzęk obwodowy (25,0%), kaszel (24,0%), zmniejszone łąknienie (23,7%) oraz astenia (22,0%).

Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

W dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano lenalidomid/deksametazon, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo/deksametazon.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi częściej u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, niż u pacjentów otrzymujących placebo/deksametazon były:

- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) (patrz punkt 4.4)
- Neutropenia 4. stopnia (patrz punkt 4.4)

Do obserwowanych działań niepożądanych, które występowały z większą częstością w związku z podawaniem lenalidomidu i deksametazonu, w porównaniu do placebo i deksametazonu, zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Zespoły mielodysplastyczne

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi opiera się na danych pochodzących od 286 pacjentów uczestniczących w jednym badaniu fazy II oraz jednym badaniu fazy III (patrz punkt 5.1). W badaniu fazy II wszyscy spośród 148 pacjentów otrzymywali lenalidomid. W podwójnie zaślepionej części badania fazy III, 69 pacjentów przyjmowało lenalidomid w dawce 5 mg, 69 pacjentów przyjmowało lenalidomid w dawce 10 mg, a 67 pacjentów przyjmowało placebo.

Większość działań niepożądanych występowała podczas pierwszych 16 tygodni leczenia lenalidomidem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały:

- Żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną) (patrz punkt 4.4)
- Neutropenię 3. lub 4. stopnia, gorączkę neutropeniczną oraz trombocytopenię 3. lub 4. stopnia (patrz punkt 4.4)

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi, które występowały częściej w grupach przyjmujących lenalidomid w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniu fazy III były neutropenia (76,8%), trombocytopenia (46,4%), biegunka (34,8%), zaparcia (19,6%), nudności (19,6%), świąd (25,4%), wysypka (18,1%), zmęczenie (18,1%) oraz skurcze mięśni (16,7%).

Chłoniak z komórek płaszczka

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka opiera się na danych pochodzących od 254 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu fazy II z grupą kontrolną, MCL-002 (patrz punkt 5.1).

Ponadto, w tabeli 3 uwzględniono działania niepożądane pochodzące z badania uzupełniającego MCL-001.

Ciężkie działania niepożądane, które w badaniu MCL-002 obserwowano z większą częstością (z różnicą co najmniej 2 punktów procentowych) w grupie otrzymującej lenalidomid, w porównaniu do grupy kontrolnej:

- Neutropenia (3,6%)
- Zatorowość płucna (3,6%)
- Biegunka (3,6%)

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi, które w badaniu MCL-002 występowały częściej w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do grupy kontrolnej, były: neutropenia (50,9%), niedokrwistość (28,7%), biegunka (22,8%), zmęczenie (21,0%), zaparcie (17,4%), gorączka (16,8%) oraz wysypka (w tym alergiczne zapalenie skóry) (16,2%),

W badaniu MCL-002 wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza w chwili rozpoczęcia leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (39,5%) oraz 6/28 (21%) (patrz punkt 5.1).

W trakcie 1. cyklu leczenia przerwano u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia u pacjentów z dużym rozmiarem guza, w 1. cyklu w grupie otrzymującej lenalidomid były zdarzenia niepożądane - 7/11 (64%).

Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy ≥ 5 cm lub 3 zmiany o średnicy ≥ 3 cm.

Chłoniak grudkowy

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym opiera się na danych pochodzących od 294 pacjentów uczestniczących w randomizowanym badaniu fazy III z grupą kontrolną, NHL-007. W tabeli 5 uwzględniono ponadto działania niepożądane pochodzące z badania uzupełniającego NHL-008.

Ciężkie działania niepożądane, które w badaniu NHL-007 obserwowano najczęściej (z różnicą co najmniej 1 punktu procentowego) w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą otrzymującą schemat placebo/rytuksymab, to:

- Gorączka neutropeniczna (2,7%)
- Zatorowość płucna (2,7%)
- Zapalenie płuc (2,7%)

W badaniu NHL-007 do działań niepożądanych obserwowanych częściej w grupie otrzymującej leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab niż w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab (z różnicą częstości między grupami wynoszącą co najmniej 2%) należały: neutropenia (58,2%), biegunka (30,8%), leukopenia (28,8%), zaparcie (21,9%), kaszel (21,9%) i zmęczenie (21,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W poniższej tabeli działania niepożądane zostały włączone do odpowiednich kategorii zgodnie z największą częstością występowania w którymkolwiek z głównych badań klinicznych.

Tabelaryczne zestawienie dla monoterapii w szpiczaku mnogim

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych z udziałem pacjentów z NDMM po ASCT, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące lenalidomidem. Danych nie korygowano dla uwzględnienia dłuższego czasu trwania leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid, kontynuowanego do wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupami placebo w głównych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego (patrz punkt 5.1).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania
---	---	---

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc ^{◊,a} , zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia neutropeniczne, zapalenie oskrzeli [◊] , grypa [◊] , zapalenie żołądka i jelit [◊] , zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie błony śluzowej nosa <u>Często</u> Zakażenia [◊] , zakażenie układu moczowego ^{◊,*} , zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc [◊]	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc ^{◊,a} , zakażenie neutropeniczne <u>Często</u> Posocznica ^{◊,b} , bakteriemia, zakażenie płuc [◊] , bakteryjne zakażenia dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli [◊] , grypa [◊] , zapalenie żołądka i jelit [◊] , półpasiec [◊] , zakażenie [◊]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Często</u> Zespół mielodysplastyczny ^{◊,*}	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^,◊} , gorączka neutropeniczna ^{^,◊} , trombocytopenia ^{^,◊} , anemia, leukopenia [◊] , limfopenia	<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^,◊} , gorączka neutropeniczna ^{^,◊} , trombocytopenia ^{^,◊} , anemia, leukopenia [◊] , limfopenia <u>Często</u> Pancytopenia [◊]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia	<u>Często</u> Hipokaliemia, odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Parestezja <u>Często</u> Neuropatia obwodowa ^c	<u>Często</u> Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Zatorowość płucna ^{◊,*}	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich ^{^,◊,d}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Kaszel <u>Często</u> Duszność [◊] , wydzielina z nosa	<u>Często</u> Duszności [◊]
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka, zaparcia, ból brzucha, nudności <u>Często</u> Wymioty, ból w nadbrzuszu	<u>Często</u> Biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypka, suchość skóry	<u>Często</u> Wysypka, świąd

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni <u>Często</u> Ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia, gorączka	<u>Często</u> Zmęczenie, astenia

^o Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie u pacjentów z NDMM po ASCT.

* Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku.

[^] Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

^a „Zapalenie płuc” termin złożony obejmujący następujące terminy preferowane (PT): odoskrzelowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane pałeczką *Klebsiella pneumoniae*, legionellozowe zapalenie płuc, mykoplazmatyczne zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, streptokokowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, choroba płuc, stan zapalny płuc.

^b „Posocznica” termin złożony obejmujący następujące terminy preferowane (PT): posocznica bakteryjna, posocznica pneumokokowa, wstrząs septyczny, posocznica gronkowcowa.

^c „Neuropatia obwodowa” termin złożony obejmujący następujące terminy preferowane (PT): neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa sensoryczna, polineuropatia.

^d „Zakrzepica żył głębokich” termin złożony obejmujący następujące terminy preferowane (PT): zakrzepica żył głębokich, zakrzepica, zakrzepica żylna.

Tabelaryczne zestawienie dla terapii skojarzonej w szpiczaku mnogim

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Dane nie zostały skorygowane o dłuższy czas leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid do progresji choroby, w porównaniu do komparatora w kluczowych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego (patrz punkt 5.1).

Tabela 2. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem lub melfalanem i prednizonem

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania		Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc ^{o,oo} , zakażenie górnych dróg oddechowych ^o , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) ^o , zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli ^o , zapalenie błony śluzowej nosa <u>Często</u> Posocznica ^{o,oo} , zapalenie błony śluzowej nosa zakażenie płuc ^{oo} , zakażenie układu moczowego ^{oo} , zapalenie zatok ^o		<u>Często</u> Zapalenie płuc ^{o,oo} , zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) ^o , zapalenie tkanki łącznej ^o , posocznica ^{o,oo} , zakażenie płuc ^{oo} , zapalenie oskrzeli ^o , zakażenie układu oddechowego ^{oo} , zakażenie układu moczowego ^{oo} , zakażenie zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy ^{^,◊} Rak płaskonabłonkowy ^{^,◊,*}		<u>Często</u> Ostra białaczka szpikowa [◊] , zespół mielodysplastyczny [◊] , rak płaskonabłonkowy skóry ^{^,◊,**} <u>Niezbyt często</u> Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T [◊] , rak podstawnokomórkowy ^{^,◊} , zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^,◊,◊◊} , trombocytopenia ^{^,◊,◊◊} , niedokrwistość [◊] , zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenia, limfopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna ^{^,◊} , pancytopenia [◊] <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna		<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^,◊,◊◊} , trombocytopenia ^{^,◊,◊◊} , niedokrwistość [◊] , leukopenia, limfopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna ^{^,◊} , pancytopenia [◊] , niedokrwistość hemolityczna <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^]		
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia ^{◊,◊◊} , hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia [◊] , hiponatremia [◊] , odwodnienie ^{◊◊} , zmniejszone łaknienie ^{◊◊} , zmniejszenie masy ciała <u>Często</u> Hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia ⁺		<u>Często</u> Hipokaliemia ^{◊,◊◊} , hiperglikemia, hipokalcemia [◊] , cukrzyca [◊] , hipofosfatemia, hiponatremia [◊] , hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie ^{◊◊} , zmniejszone łaknienie ^{◊◊} , zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	<u>Bardzo często</u> Depresja, bezsenność		<u>Często</u> Depresja, bezsenność

	<u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego		
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe ⁰⁰ , parestezja, zawroty głowy ⁰⁰ , drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia ⁰⁰ , neuralgia, dyzestezja		<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe ⁰⁰ <u>Często</u> Epizody mózgowo–naczyniowe ⁰ , zawroty głowy ⁰⁰ , omdlenia ⁰⁰ , neuralgia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , przemijający napad niedokrwieny, udar niedokrwieny
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> Zaćmy, niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia		<u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepota
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne		
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków ^{0,00} , bradykardia <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe		<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki) ^{^,0} , migotanie przedsionków ^{0,00} , zastoinowa niewydolność serca ⁰ , tachykardia, niewydolność serca ^{0,00} , choroba niedokrwieny serca ⁰

Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej[^], głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^{^,0,00}, niedociśnienie tętnicze⁰⁰ <u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze, wybroczyny[^]		<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej[^], głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^{^,0,00} <u>Często</u> Zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze⁰⁰, nadciśnienie tętnicze <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność^{0,00}, krwawienie z nosa[^], kaszel <u>Często</u> Zaburzenia głosu		<u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe⁰, duszność^{0,00}, ból opłucnowy⁰⁰, hipoksja⁰⁰
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka^{0,00}, zaparcie⁰, ból brzucha⁰⁰, nudności, wymioty⁰⁰, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^{^,00}, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy		<u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego^{^,0,00}, niedrożność jelita cienkiego⁰⁰, biegunka⁰⁰, ból brzucha⁰⁰, zaparcie⁰, nudności, wymioty⁰⁰

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo często</u> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej <u>Często</u> Uszkodzenie komórek wątroby⁰⁰, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby⁰, hiperbilirubinemia <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby[^]		<u>Często</u> Zastój żółci⁰, hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby⁰⁰, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby⁰ <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby[^]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki⁰⁰, świąd <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień <u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi⁰⁰, odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło		<u>Często</u> Wysypki⁰⁰ <u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi⁰⁰
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Osłabienie mięśni⁰⁰, kurcze mięśni, ból kości⁰, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców^{0,00}), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów⁰ <u>Często</u> Obrzęki stawów		<u>Często</u> Osłabienie mięśni⁰⁰, ból kości⁰, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców^{0,00}) <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Bardzo często</u> Niewydolność nerek (włączając ostre przypadki)^{0,00} <u>Często</u> Krwimocz[^], zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu		<u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych

	Niezbyt często Nabyty zespół Fanconiego		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często Zaburzenia wzdru		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie ^{0,00} , obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka ^{0,00} , astenia, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, dreszcze) Często Ból w klatce piersiowej ^{0,00} , letarg		Bardzo często Zmęczenie ^{0,00} Często Obrzęk obwodowy, gorączka ^{0,00} , astenia
Badania diagnostyczne	Bardzo często Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi Często Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często Upadki, stłuczenie [^]		

⁰⁰ Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

[^] Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

⁰ Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem.

+ Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku.

* W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów ze szpiczakiem uprzednio leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

** W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

Tabelaryczne zestawienie dla monoterapii

Informacje zamieszczone w poniższych tabelach opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi i chłoniakiem z komórek płaszcza leczonymi w monoterapii.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczonych lenalidomidem#

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
---	---	---

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) [◊]	<u>Bardzo Często</u> Zapalenie płuc [◊] <u>Często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) [◊] , zapalenie oskrzeli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia ^{^,◊} , neutropenia ^{^,◊} , niedokrwistość [◊] , leukopenia	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia ^{^,◊} , neutropenia ^{^,◊} , niedokrwistość [◊] , leukopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna ^{^,◊}
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Bardzo często</u> Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszone łaknienie <u>Często</u> Przeładowanie żelazem, zmniejszenie masy ciała	<u>Często</u> Hiperglikemia [◊] , zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne		<u>Często</u> Zmiany nastroju ^{◊,~}
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Zawroty głowy, ból głowy <u>Często</u> Parestezja	
Zaburzenia serca		<u>Często</u> Ostry zawał mięśnia sercowego ^{^,◊} , migotanie przedsionków [◊] , niewydolność serca [◊]
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze, krwaki	<u>Często</u> Epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej ^{^,◊}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Krwawienie z nosa [^]	
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka [◊] , ból brzucha (włączając ból nadbrzusza), nudności, wymioty, zaparcie <u>Często</u> Suchość w jamie ustnej, niestrawność	<u>Często</u> Biegunka [◊] , nudności, ból zęba
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki, sucha skóra, świąd	<u>Często</u> Wysypki, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy (włączając ból pleców [◊] oraz ból kończyny), ból stawów, ból mięśni	<u>Często</u> Ból pleców [◊]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<u>Często</u> Niewydolność nerek [◊]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, zapalenie gardła, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy)	<u>Często</u> Gorączka
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		<u>Często</u> Upadki

[^] Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

[◊] Zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych.

~ W badaniu klinicznym fazy III dotyczącym zespołów mielodysplastycznych zgłaszano zmiany nastroju jako częste zdarzenie niepożądane; nie było zgłaszane jako zdarzenie 3. lub 4. stopnia.

Zastosowany algorytm włączenia do Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): wszystkie działania niepożądane wychwycone przez algorytm dla badania fazy III zostały włączone do ChPL dla Unii Europejskiej. Dla tych działań niepożądanych przeprowadzono dodatkowe sprawdzenie częstości występowania z wykorzystaniem algorytmu dla badania fazy II. Jeżeli częstość występowania działań niepożądanych w badaniu fazy II była większa niż w badaniu fazy III, zdarzenie włączano do ChPL z częstością zarejestrowaną w badaniu fazy II.

Algorytm stosowany przy zespołach mielodysplastycznych:

- Badanie fazy III dotyczące zespołów mielodysplastycznych (w podwójnie zaślepionej populacji, różnice pomiędzy lenalidomidem w dawce 5/10 mg oraz placebo zgodnie z początkowym dawkowaniem u przynajmniej dwóch pacjentów):
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania $\geq 5\%$ wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 2% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmującymi lenalidomid, a pacjentami przyjmującymi placebo.
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 1% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmującymi lenalidomid, a pacjentami przyjmującymi placebo.
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 1% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmującymi lenalidomid, a pacjentami przyjmującymi placebo.
- Badanie fazy II dotyczące zespołów mielodysplastycznych:
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania $\geq 5\%$ wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid.
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid.
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid.

Tabela 4. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza leczonych lenalidomidem

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) [◊] , zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc [◊] <u>Często</u> Zapalenie zatok	<u>Często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) [◊] , zapalenie płuc [◊]
Nowotwory łagodne,	<u>Często</u>	<u>Często</u>

złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Reakcja typu „ <i>tumour flare</i> ”	Reakcja typu „ <i>tumour flare</i> ”, rak kolczystokomórkowy skóry ^{^,◊} , rak podstawnkomórkowy ^{^,◊}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenia ^{^,◊} , leukopenia [◊] , niedokrwistość [◊] <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna ^{^,◊}	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenia ^{^,◊} , niedokrwistość [◊] <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna ^{^,◊} , leukopenia [◊]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, hipokalemia <u>Często</u> Odwodnienie [◊]	<u>Często</u> Odwodnienie [◊] , hiponatremia, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> Bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Zaburzenia smaku, ból głowy, neuropatia obwodowa	<u>Często</u> Czuciowa neuropatia obwodowa, letarg
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca		<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki) ^{^,◊} , niewydolność serca [◊]
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Niedociśnienie tętnicze [◊]	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich [◊] , zatorowość płucna ^{^,◊} , niedociśnienie tętnicze [◊]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność [◊]	<u>Często</u> Duszność [◊]
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka [◊] , nudności [◊] , wymioty [◊] , zaparcie <u>Często</u> Ból brzucha [◊]	<u>Często</u> Biegunka [◊] , ból brzucha [◊] , zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki (w tym alergiczne zapalenie skóry), świąd <u>Często</u> Poty nocne, sucha skóra	<u>Często</u> Wysyp ki
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból pleców <u>Często</u> Ból stawów, ból kończyny, osłabienie mięśniowe [◊]	<u>Często</u> Ból pleców, osłabienie mięśniowe [◊] , ból stawów, ból kończyny

Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<u>Często</u> Niewydolność nerek [◇]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia [◇] , obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę [◇] , kaszel) <u>Często</u> Dreszcze	<u>Często</u> Gorączka [◇] , astenia [◇] , zmęczenie [◇]

[^] Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

[◇] Zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych. Algorytm stosowany przy chłoniaku z komórek płaszcza:

- Badanie fazy II z grupą kontrolną dotyczące chłoniaka z komórek płaszcza:
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania $\geq 5\%$ wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 2% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmującymi lenalidomid, a pacjentami z grupy kontrolnej.
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u $\geq 1\%$ pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 1% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmującymi lenalidomid, a pacjentami z grupy kontrolnej.
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u $\geq 1\%$ pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 1% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmującymi lenalidomid, a pacjentami z grupy kontrolnej.
- Badanie fazy II bez grupy kontrolnej:
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u co najmniej 2 pacjentów.
 - o Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u co najmniej 2 pacjentów

Tabelaryczne zestawienie dla leczenia skojarzonego w FL

Poniższa tabela zawiera dane zgromadzone w czasie głównych badań (NHL-007 i NHL-008) z zastosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Tabela 5. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem grudkowym otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem

<u>Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia</u>	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Często</u> Zapalenie płuc [◇] , grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego	<u>Często</u> Zapalenie płuc [◇] , posocznica [◇] , zakażenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej [◇]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Bardzo często</u> Reakcja typu „tumour flare” [^] <u>Często</u> Rak płaskonabłonkowy skóry ^{◇, ^, +}	<u>Często</u> Rak podstawnokomórkowy ^{^, ◇}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^, ◇} , niedokrwistość [◇] , trombocytopenia [^] , leukopenia ^{**} , limfopenia ^{***}	<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^, ◇} <u>Często</u> Niedokrwistość [◇] , trombocytopenia [^] , gorączka neutropeniczna [◇] , pancytopenia, leukopenia ^{**} , limfopenia ^{***}

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszone łaknienie, hipokaliemia <u>Często</u> Hipofosfatemia, odwodnienie	<u>Często</u> Odwodnienie, hiperkalcemia [◊] , hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> Depresja, bezsenność	
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Ból głowy, zawroty głowy <u>Często</u> Czuciowa neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku	<u>Często</u> Omdlenie
Zaburzenia serca	<u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu serca [◊]	
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Niedociśnienie tętnicze	<u>Często</u> Zatorowość płucna ^{^,◊} , niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność [◊] , kaszel, <u>Często</u> Ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia głosu	<u>Często</u> Duszność [◊]
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Ból brzucha [◊] , biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, niestrawność <u>Często</u> Ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej	<u>Często</u> Ból brzucha [◊] , biegunka, zaparcie, zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypka*, świąd <u>Często</u> Sucha skóra, poty nocne, rumień	<u>Często</u> Wysypka*, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból pleców, ból stawów <u>Często</u> Ból kończyny, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi	<u>Często</u> Osłabienie mięśni, ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<u>Często</u> Ostra niewydolność nerek [◊]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Gorączka, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy <u>Często</u> Złe samopoczucie, dreszcze	<u>Często</u> Zmęczenie, astenia
Badania diagnostyczne	<u>Bardzo często</u> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	

	<u>Często</u> Zmniejszenie masy ciała, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	
--	--	--

^ Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

Algorytm stosowany przy chłoniaku grudkowym:

Badanie fazy III z grupą kontrolną:

- o Niepożądane działania leku w badaniu NHL-007 – wszystkie zdarzenia niepożądane wywołane leczeniem u $\geq 5,0\%$ pacjentów w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab z częstością (%) o co najmniej $2,0\%$ wyższą w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu z grupą kontrolną (populacja oceny bezpieczeństwa).
- o Niepożądane działania leku stopnia 3./4. w badaniu NHL-007 – wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3./4. wywołane leczeniem u co najmniej $1,0\%$ pacjentów w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab z częstością o co najmniej $1,0\%$ wyższą w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu z grupą kontrolną (populacja oceny bezpieczeństwa).
- o Ciężkie niepożądane działania leku w badaniu NHL-007 – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wywołane leczeniem u co najmniej $1,0\%$ pacjentów w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab z częstością o co najmniej $1,0\%$ wyższą w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą kontrolną (populacja oceny bezpieczeństwa).

Badanie bez grupy kontrolnej FL – badanie fazy III:

- o Niepożądane działania leku w badaniu NHL-008 – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wywołane leczeniem u $\geq 5,0\%$ pacjentów.
- o Niepożądane działania leku stopnia 3./4. w badaniu NHL-008 – wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3./4. wywołane leczeniem zgłoszone u $\geq 1,0\%$ pacjentów.
- o Ciężkie niepożądane działania leku w badaniu NHL-008 – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wywołane leczeniem zgłoszone u $\geq 1,0\%$ pacjentów.

◇ Zdarzenia niepożądane zgłoszone jako ciężkie w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

† Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku.

* Termin „wysypka” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): wysypka i wysypka plamisto-grudkowa.

** Termin „leukopenia” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): leukopenia i zmniejszenie liczby białych krwinek.

*** Termin „limfopenia” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu

Dodatkowo, poza działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w kluczowych badaniach klinicznych, w poniższej tabeli opisane zostały działania zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 6. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem#

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Częstość nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B	<u>Częstość nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Częstość nieznana</u> Hemofilia nabyta	
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna^ <u>Częstość nieznana</u> Odrzucenie przeszczepu narządu miąższowego	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna^
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Nadczynność tarczycy	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie płucne	<u>Rzadko</u> Nadciśnienie płucne <u>Częstość nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenie żołądka i jelit		<u>Częstość nieznana</u> Zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego (obejmuje perforacje wyrostka robaczkowego, jelita cienkiego i grubego)^
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Częstość nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^, toksyczne zapalenie wątroby^, cytolityczne zapalenie wątroby^, cholestatyczne zapalenie wątroby^, mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby^	<u>Częstość nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^, toksyczne zapalenie wątroby^
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		<u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona^, toksyczna rozplywna martwica naskórka^ <u>Częstość nieznana</u> Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi^

^ Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. U małego lenalidomid wywoływał wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

Neutropenia i trombocytopenia

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem

Neutropenię 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem po ASCT niż w grupach placebo (odpowiednio, 32,1% i 26,7% [16,1% i 1,8% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 16,4% i 0,7% w badaniu IFM 2005-02). Działania niepożądane związane z neutropenią występujące w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia lenalidomidem zgłaszano, odpowiednio, u 2,2% pacjentów w badaniu CALGB 100104 i u 2,4% pacjentów w badaniu IFM 2005-02. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z taką samą częstością w grupach otrzymujących

podtrzymujące leczenie lenalidomidem i w grupach placebo w obu badaniach (odpowiednio, 0,4% i 0,5% [0,4% i 0,5% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 0,3% i 0% w badaniu IFM 2005-02).

Trombocytopenię stopnia 3. i 4. obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem po ASCT niż w grupach placebo (odpowiednio, 37,5% i 30,3% [17,9% i 4,1% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 13,0% i 2,9% w badaniu IFM 2005-02).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

W badaniu SWOG S0777 neutropenię 4. stopnia obserwowano w grupie otrzymującej schemat RVd w mniejszym stopniu niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 2,7% i 5,9%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej schemat RVd i w grupie otrzymującej schemat Rd (odpowiednio 0,0% i 0,4%).

Trombocytopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano w grupie otrzymującej schemat RVd w większym stopniu niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 17,2% i 9,4%).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z mniejszą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (8,5% w grupach Rd i Rd18), w porównaniu do grupy MPT (15%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% w grupach Rd i Rd18 w porównaniu do 0,7% w grupie MPT).

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z mniejszą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (8,1% w grupach Rd i Rd18), w porównaniu do grupy MPT (11,1%).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (34,1% w grupach MPR+R/MPR+p), w porównaniu do grupy MPp+p (7,8%). Obserwowano większą częstość występowania epizodów gorączki neutropenicznej 4. stopnia (1,7% w grupach MPR+R/MPR+p, w porównaniu do 0,0% w grupie MPp+p).

Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (40,4% w grupach MPR+R/MPR+p), w porównaniu do grupy MPp+p (13,7%).

Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi

U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczenie lenalidomidem jest związane z wyższą

częstością występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (74,6% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 14,9% w grupie pacjentów przyjmujących placebo w badaniu fazy III). Epizody gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano u 2,2% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 0,0% w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Podawanie lenalidomidu jest związane z częstszym występowaniem trombocytopenii 3. lub 4. stopnia (37% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów przyjmujących placebo w badaniu fazy III).

Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczu

U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu leczenie lenalidomidem wiąże się z większą częstością występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (43,7% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 33,7% w grupie kontrolnej w badaniu fazy II). Epizody gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano u 6,0% pacjentów otrzymujących lenalidomid, w porównaniu do 2,4% pacjentów w grupie kontrolnej.

Pacjenci z chłoniakiem grudkowym

Stosowanie skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem w chłoniaku grudkowym wiąże się z większym odsetkiem występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 50,7% w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab i 12,2% w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab). Wszystkie przypadki neutropenii 3. lub 4. stopnia ustępowały po przerwaniu podawania produktu leczniczego, zmniejszeniu dawki i (lub) leczeniu wspomagającym z zastosowaniem czynników wzrostu. Ponadto rzadko obserwowano gorączkę neutropeniczną (2,7% wśród pacjentów leczonych skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab i 0,7% wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab).

Stosowanie skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem wiąże się także z większą częstością występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 1,4% w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab i 0% w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i w mniejszym stopniu leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem lub leczenie lenalidomidem w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i chłoniakiem z komórek płaszczu są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid odnotowano zawał mięśnia sercowego, w szczególności u tych ze znanymi czynnikami ryzyka.

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie dziąseł, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z odbytu); zaburzenia nerek i dróg moczowych (krwimocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem lenalidomidu odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS. W literaturze odnotowano przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu (patrz punkt 4.4).

Drugie nowotwory pierwotne

W badaniach klinicznych pacjentów ze szpiczakiem, leczonych uprzednio lenalidomidem i deksametazonem, w porównaniu do grup kontrolnych, obejmujące głównie podstawniokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry.

Ostra białaczka szpikowa

Szpiczak mnogi

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po HDM/ASCT (patrz punkt 4.4). Podobnego zwiększenia częstości nie obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy przyjmowali lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, w porównaniu do pacjentów przyjmujących talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

Zespoły mielodysplastyczne

Zmienne ze stanu początkowego, włączając w to złożone zmiany cytogenetyczne oraz mutacje w obrębie genu TP53 są związane z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń, u których występuje delecja 5q (patrz punkt 4.4). Szacowane skumulowane ryzyko progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8%, w porównaniu do 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną u pacjentów ze złożonym kariotypem.

W analizie post-hoc badania klinicznego dotyczącego stosowania lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, uzyskano wartość wskaźnika progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (AML) równą 27,5% u pacjentów, którzy uzyskali pozytywny wynik w teście IHC- p53 i 3,6% u pacjentów, którzy uzyskali negatywny wynik w teście IHC-p53 ($p = 0,0038$). W grupie pacjentów pozytywnych w teście IHC-p53, u pacjentów którzy uzyskali niezależność od przetoczeń rzadziej obserwowano progresję do ostrej białaczki szpikowej (11,1%), niż u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (34,8%).

Zaburzenia wątroby

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia mogą prowadzić do zgonu), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

Rabdomioliza

Obserwowano rzadkie przypadki rabdomiolizy, niektóre z nich wówczas, gdy lenalidomid podawano jednocześnie ze statyną.

Zaburzenia czynności tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności i nadczynności tarczycy (patrz punkt 4.4. Zaburzenia czynności tarczycy).

Reakcja typu „tumour flare” i zespół rozpadu guza

W badaniu MCL-002 TFR wystąpiła u około 10% pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 0% w grupie kontrolnej. Większość zdarzeń miała miejsce w 1 cyklu, wszystkie oceniono jako związane z leczeniem, i większości zdarzeń była 1. lub 2. stopnia. Pacjenci z wysokim wskaźnikiem MIPI w chwili rozpoznania oraz pacjenci z masywną chorobą (przynajmniej jedna zmiana o największej średnicy ≥ 7 cm) przed rozpoczęciem leczenia mogą znajdować się w grupie ryzyka wystąpienia TFR. W badaniu MCL-002 zgłoszono po jednym przypadku TLS w każdej z dwóch grup badanych. W badaniu uzupełniającym MCL-001 TFR wystąpiła u około 10% pacjentów. Wszystkie zgłoszenia dotyczyły zdarzeń 1. lub 2. stopnia i wszystkie oceniono jako związane z leczeniem. Większość zdarzeń miała miejsce w 1. cyklu leczenia. W badaniu MCL-001 nie zgłoszono żadnego przypadku TLS (patrz punkt 4.4).

W badaniu NHL-007 wystąpienie TFR zgłoszono u 19/146 (13,0%) pacjentów w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z 1/148 (0,7%) pacjentów w grupie otrzymującej

schemat placebo/rytuksymab. Większość przypadków TFR (18 z 19) zgłoszonych w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab wystąpiła w ciągu dwóch pierwszych cykli leczenia. U jednego pacjenta z chłoniakiem grudkowym w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab wystąpił epizod TFR stopnia 3., którego nie stwierdzono u żadnego z pacjentów w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab. W badaniu NHL-008 u 7/177 (4,0%) pacjentów z chłoniakiem grudkowym wystąpiła TFR; (3 zgłoszone przypadki miały nasilenie stopnia 1., a 4 stopnia 2.), przy czym 1 zgłoszony przypadek uznano za ciężki. W badaniu NHL-007 TLS wystąpił u 2 pacjentów z chłoniakiem grudkowym (1,4%) w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab i nie wystąpił on u żadnego z pacjentów z chłoniakiem grudkowym w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab; u żadnego z pacjentów nie wystąpił epizod 3. lub 4. stopnia. TLS wystąpił u 1 pacjenta z chłoniakiem grudkowym (0,6%) w badaniu NHL-008. To pojedyncze zdarzenie zaklasyfikowano jako ciężkie działanie niepożądane 3. stopnia. W badaniu NHL-007 żaden z pacjentów nie musiał przerwać leczenia skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab z powodu TFR lub TLS.

Zaburzenia żołądka i jelit

Podczas leczenia lenalidomidem zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego może prowadzić do powikłań septycznych, które mogą prowadzić do zgonu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma specyficznego doświadczenia w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów, chociaż w badaniach z różnymi dawkami niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 150 mg, natomiast w badaniach z pojedynczą dawką niektórzy pacjenci otrzymali dawkę do 400 mg. Działania toksyczne ograniczające dawkę w tych badaniach miały głównie charakterystykę hematologiczną. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki o działaniu immunosupresyjnym, kod ATC: L04AX04

Mechanizm działania

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. *deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1*), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.

W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, T i NKT. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q.

Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *ADCC – antibody-dependent cell cytotoxicity*) w przypadku komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego.

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje także inne rodzaje aktywności, takie jak właściwości antyangiogenne i proerytropoetyczne. Lenalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu oceniano w sześciu badaniach klinicznych fazy III z udziałem pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, w dwóch badaniach klinicznych fazy III z udziałem pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, w jednym badaniu klinicznym fazy III i jednym badaniu klinicznym fazy II z udziałem pacjentów w zespołach mielodysplastycznych, w jednym badaniu klinicznym fazy II z udziałem pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza oraz w jednym badaniu fazy III i jednym badaniu fazy IIb z udziałem pacjentów z iNHL, zgodnie z poniższym opisem.

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi

Leczenie podtrzymujące lenalidomidem u pacjentów po ASCT

Bezpieczeństwo i skuteczność lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach fazy III, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w dwóch grupach równoległych z kontrolą placebo: CALGB 100104 i IFM 2005-02.

CALGB 100104

Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku od 18 do 70 lat z czynnym MM wymagającym leczenia i bez wcześniejszej progresji po początkowym leczeniu.

W ciągu 90–100 dni po ASCT pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lenalidomid w leczeniu podtrzymującym lub do grupy placebo. Dawka podtrzymująca wynosiła 10 mg raz na dobę w dniach 1–28 powtarzanych 28-dniowych cykli (i, w przypadku niewystąpienia toksyczności ograniczającej dawkę, była zwiększana do 15 mg raz na dobę po 3 miesiącach). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności leczenia w badaniu był czas przeżycia bez progresji (ang. PFS – progression free survival) od randomizacji do daty odnotowania progresji lub zgonu, zależnie co wystąpiło najpierw. Badanie nie zostało zaprojektowane dla przeżywalności ogółem jako punktu końcowego. Zrandomizowano łącznie 460 pacjentów: 231 pacjentów do grupy otrzymującej lenalidomid i 229 pacjentów do grupy placebo. Obie grupy były wyrównane pod względem cech demograficznych i charakterystyki choroby.

Zgodnie z zaleceniami komisji monitorującej dane, badanie zostało odślepione po przekroczeniu progu dla wcześniej zaplanowanej analizy okresowej PFS. Po odślepieniu pacjenci w grupie placebo mieli możliwość przejścia na leczenie lenalidomidem zanim nastąpiła progresja choroby.

Wyniki PFS w momencie odślepienia po wcześniej zaplanowanej analizie okresowej oraz w oparciu o dane zebrane do 17 grudnia 2009 r. (okres obserwacji 15,5 miesiąca) wykazały 62-procentowe zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść lenalidomidu (HR = 0,38; 95% CI 0,27; 0,54; $p < 0,001$). Mediana ogólnego PFS wynosiła 33,9 miesiąca (95% CI NE, NE) w grupie przyjmującej lenalidomid oraz 19,0 miesięcy (95% CI 16,2; 25,6) w grupie placebo.

Korzyści w zakresie PFS obserwowano zarówno w podgrupie pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą, jak i w podgrupie pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi całkowitej.

Wyniki badania, dla danych, których zbieranie zakończono 1 lutego 2016, przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
Określony przez badacza PFS		
Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI) ^b	56,9 (41,5; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^d	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^d	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	
Przeżywalność ogółem		
Mediana ^a OS, miesiące (95% CI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
Wskaźnik 8-letniego przeżycia, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^d	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Okres obserwacji		
Mediana ^f (min., maks.), miesiące: wszyscy pacjenci, którzy przeżyli	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

CI = przedział ufności; HR = wskaźnik ryzyka; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = niemożliwe do określenia; OS = przeżywalność ogółem; PFS = przeżycie bez progresji.

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

^b 95% przedział ufności dla mediany.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa, porównujący funkcję ryzyka związanego z daną grupą pacjentów.

^d Wartość p jest ustalona w oparciu o niestratyfikowany test log-rank dla różnic krzywych Kaplana-Meiera dla poszczególnych grup pacjentów.

^e Eksploracyjny punkt końcowy (PFS2). Lenalidomidu otrzymywanego przez uczestników z grupy placebo, którzy przeszli na leczenie lenalidomidem przed progresją choroby w momencie odśledzenia badania, nie uznano za leczenie drugiego rzutu.

^f Mediana okresu obserwacji po ASCT dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli.

Zakończenie zbierania danych: w dniu 17 grudnia 2009 r. i 1 lutego 2016 r.

IFM 2005-02

Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku poniżej 65 lat w momencie rozpoznania, którzy przeszli ASCT i uzyskali jako minimum odpowiedź w postaci stabilnej choroby na etapie normalizacji parametrów hematologicznych. Po 2 cyklach lenalidomidu w leczeniu konsolidacyjnym (25 mg/dobę w dniach 1–21 cyklu 28-dniowego) pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lenalidomid w leczeniu podtrzymującym lub do grupy placebo (od 10 mg raz na dobę w dniach 1–28 powtarzanych 28-dniowych cykli do 15 mg raz na dobę po 3 miesiącach w przypadku niewystąpienia toksyczności). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS od randomizacji do daty odnotowania progresji lub zgonu, zależnie co wystąpiło najpierw. Badanie nie zostało zaprojektowane dla przeżywalności ogółem jako punktu końcowego. Zrandomizowano łącznie 614 pacjentów: 307 pacjentów do grupy otrzymującej lenalidomid i 307 pacjentów do grupy placebo.

Zgodnie z zaleceniami komisji monitorującej dane, badanie zostało odśledzone po przekroczeniu progu dla wcześniej zaplanowanej analizy okresowej PFS. Po odśledzeniu pacjenci otrzymujący placebo nie przeszli na leczenie lenalidomidem przed progresją choroby. W ramach zapobiegawczego środka bezpieczeństwa przerwano leczenie pacjentów w grupie otrzymującej lenalidomid po zaobserwowaniu utraty równowagi SPM (patrz punkt 4.4).

Wyniki PFS w momencie odśledzenia po wstępnie zaplanowanej analizie okresowej oraz w oparciu o dane zebrane do 7 lipca 2010 r. (okres obserwacji 31,4 miesiąca) wykazały 48-procentowe zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść lenalidomidu (HR = 0,52; 95% CI 0,41; 0,66; p <0,001). Mediana ogólnego PFS wynosiła 40,1 miesiąca (95% CI 35,7; 42,4) w grupie przyjmującej lenalidomid oraz 22,8 miesiąca (95% CI 20,7; 27,4) w grupie placebo.

Korzyści w zakresie PFS były mniejsze w podgrupie pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą niż w podgrupie pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi całkowitej.

Uaktualniona analiza PFS w oparciu o dane zebrane do 1 lutego 2016 r. (okres obserwacji 96,7 miesiąca) nadal wykazuje przewagę PFS: HR = 0,57 (95% CI 0,47; 0,68; p <0,001). Mediana ogólnego PFS wynosiła 44,4 miesiąca (39,6; 52,0) w grupie przyjmującej lenalidomid oraz 23,8 miesiąca (95% CI 21,2; 27,3) w grupie placebo. W przypadku PFS2 wskaźnik ryzyka wynosił 0,80 (95% CI 0,66; 0,8; p = 0,026) dla lenalidomidu w stosunku do placebo. Mediana ogólnego PFS2 wynosiła 69,9 miesiąca (95% CI 58,1; 80,0) w grupie przyjmującej lenalidomid oraz 58,4 miesiąca (95% CI 51,1; 65,0) w grupie placebo. Wskaźnik ryzyka zaobserwowany w przypadku OS wynosił 0,90 (95% CI 0,72; 1,13; p = 0,355) dla lenalidomidu w stosunku do placebo. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 105,9 miesiąca (95% CI 88,8; NE) w grupie przyjmującej lenalidomid oraz 88,1 miesiąca (95% CI 80,7; 108,4) w grupie placebo.

Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych

W badaniu SWOG S0777 oceniano dodatkowe włączenie bortezomibu do podstawowego leczenia z zastosowaniem lenalidomidu i deksametazonu jako leczenia początkowego, po którym następowało ciągle stosowanie schematu Rd do momentu progresji choroby u pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy albo nie kwalifikują się do przeszczepienia, albo kwalifikują się do przeszczepienia, lecz nie planują się mu w najbliższym czasie poddać.

Pacjenci w grupie przyjmującej schemat RVd (lenalidomid, bortezomib i deksametazon) otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę doustnie w dniach od 1. do 14., bortezomib w dawce 1,3 mg/m² dożylnie w dniach 1., 4., 8. i 11. oraz deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli, maksymalnie przez osiem 21-dniowych cykli (24 tygodnie). Pacjenci w grupie przyjmującej schemat Rd (lenalidomid i deksametazon) otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę doustnie w dniach od 1. do 21. oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę doustnie w dniach 1., 8., 15. i 22. powtarzanych 28-dniowych cykli, maksymalnie przez sześć 28-dniowych cykli (24 tygodnie). Pacjenci w obu grupach otrzymywali ciągle leczenie z zastosowaniem schematu Rd: lenalidomid w dawce 25 mg/dobę doustnie w dniach od 1. do 21. oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę doustnie w dniach 1., 8., 15. i 22. powtarzanych 28-dniowych cykli. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia bez progresji (PFS). Łącznie 523 pacjentów zostało włączonych do badania, z 263 pacjentami przydzielonymi przez randomizację do grupy RVd oraz 260 pacjentami przydzielonymi przez randomizację do grupy Rd. Parametry demograficzne oraz charakterystyka początkowa stanu zdrowia były zrównoważone pomiędzy grupami.

Wyniki PFS w ocenie IRAC w momencie przeprowadzenia pierwotnej analizy oraz w oparciu o dane zebrane do 5 listopada 2015 r. (okres obserwacji 50,6 miesiąca) wykazały 24-procentowe zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść schematu RVd (HR = 0,76; 95% CI 0,61; 0,94; p <0,010). Mediana ogólnego PFS wynosiła 42,5 miesiąca (95% CI 34,0; 54,8) w grupie otrzymującej schemat RVd oraz 29,9 miesiąca (95% CI 25,6; 38,2) w grupie placebo. Korzyść obserwowano niezależnie od tego, czy dany pacjent kwalifikował się do przeszczepu komórek macierzystych.

Wyniki tego badania, w oparciu o dane zebrane do 1 grudnia 2016 r. i przy medianie czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli, wynoszącej 69,0 miesiąca przedstawia tabela 8. Większą korzyść ze stosowania schematu RVd obserwowano niezależnie od tego, czy dany pacjent kwalifikował się do przeszczepu komórek macierzystych.

Tabela 8. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

	Leczenie początkowe
--	---------------------

	RVd (3-tygodniowe cykle × 8) (N = 263)	Rd (4-tygodniowe cykle × 6) (N = 260)
PFS w ocenie IRAC (miesiące)		
Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
OS (miesiące)		
Mediana ^a OS, miesiące (95% CI) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^d	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Odpowiedź na leczenie – n (%)		
Odpowiedź ogółem: odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa lub odpowiedź częściowa	199 (75,7)	170 (65,4)
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa	153 (58,2)	83 (31,9)
Okres obserwacji (miesiące)		
Mediana ^e (min., maks.): wszyscy pacjenci	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = przedział ufności; HR = wskaźnik ryzyka; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = niemożliwe do określenia; OS = przeżywalność ogółem; PFS = przeżycie bez progresji.

^a Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

^b Dwustronny 95% CI dla mediany czasu.

^c W oparciu o niestratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyka związane z grupami leczenia (RVd:Rd).

^d Wartość p w oparciu o niestratyfikowany test log-rank.

^e Medianę czasu obserwacji liczono od daty randomizacji.

Data zakończenia zbierania danych: 1 grudnia 2016 r.

Zaktualizowane wyniki dotyczące OS, oparte na danych zebranych do 1 maja 2018 r. (mediana czasu obserwacji 84,2 miesiąca wśród pacjentów, którzy przeżyli) w dalszym ciągu wykazuje przewagę w zakresie OS na korzyść schematu RVd: HR = 0,73 (95% CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Po 7 latach odsetek pacjentów, którzy przeżyli, wynosił 54,7% w grupie otrzymującej schemat RVd i 44,7% w grupie otrzymującej schemat Rd.

Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia komórek macierzystych

Bezpieczeństwo i skuteczność lenalidomidu oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym z udziałem 3 grup pacjentów (MM-020) w wieku 65 lat lub więcej lub w przypadku pacjentów w wieku poniżej 65 lat, niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych ze względu na brak zgody na przeszczep komórek macierzystych lub brak możliwości przeszczepu w związku z kosztami lub z jakiegokolwiek innego powodu. W badaniu (MM-020) porównano leczenie lenalidomidem i deksametazonem (Rd) podawane przez 2 różne okresy (tj. do progresji choroby [grupa Rd] lub przez osiemnaście 28-dniowych cykli [72 tygodnie, grupa Rd18]) do leczenia melfalanem, prednizonem i talidomidem (MPT) przez okres nie dłuższy niż dwanaście 42-dniowych cykli (72 tygodnie). Pacjenci zostali przydzieleni przez randomizację (1:1:1) do jednej z trzech grup. Pacjentów poddano stratyfikacji ze względu na wiek (≤ 75 vs > 75 lat), stopień zaawansowania choroby (szpiczak stopnia I i II vs szpiczak stopnia III, zgodnie z międzynarodowym systemem stopniowania) oraz kraj.

Zgodnie z protokołem, pacjenci w grupach Rd i Rd18 przyjmowali lenalidomid w dawce 25 mg raz na dobę w dniach 1 do 21 28-dniowych cykli. Deksametazon w dawce 40 mg był podawany raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu. Początkową dawkę i schemat dawkowania dla grup Rd oraz Rd18 dostosowano do wieku oraz wydolności nerek (patrz punkt 4.2). Pacjenci w wieku > 75 lat otrzymywali deksametazon w dawce 20 mg raz na dobę w dniach 1, 8, 15 oraz 22 każdego 28-dniowego cyklu. Wszyscy pacjenci w czasie badania otrzymali profilaktycznie leki przeciwwzakrzepowe (heparyna małocząsteczkowa, warfaryna, heparyna, aspiryna w małych dawkach).

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia bez progresji. Łącznie 1623

pacjentów zostało włączonych do badania, z 535 pacjentami przydzielonymi przez randomizację do grupy Rd, 541 pacjentami przydzielonymi przez randomizację do grupy Rd18 oraz 547 pacjentami przydzielonymi przez randomizację do grupy MPT. Parametry demograficzne oraz charakterystyka początkowa stanu zdrowia były zrównoważone we wszystkich trzech grupach. Ogólnie, pacjenci włączeni do badania mieli zaawansowaną chorobę: wśród pacjentów 41% miało szpiczak mnogi stopnia III, 9% miało ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Mediana wieku wynosiła 73 lata we wszystkich trzech grupach.

Wyniki czasu przeżycia bez progresji (ang. *PFS – progression free survival*), czasu przeżycia bez drugiej progresji (PFS2) oraz przeżywalności ogółem (ang. *OS - overall survival*) uzyskane na podstawie uaktualnionej analizy badania w oparciu o dane zebrane do 3 marca 2014 r., przy medianie czasu obserwacji w dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli, wynoszącej 45,5 miesiąca, przedstawia Tabela 9:

Tabela 9. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
Określony przez badacza PFS (miesiące)			
Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e (miesiące)			
Mediana ^a PFS2, miesiące (95% CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Przeżywalność ogółem (miesiące)			
Mediana ^a OS, miesiące (95% CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Okres obserwacji (miesiące)			
Mediana ^f (min, maks): wszyscy pacjenci	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Współczynnik odpowiedzi dla szpiczaka^g n (%)			
Odpowiedź całkowita	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
Odpowiedź częściowa	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Odpowiedź ogółem: odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa lub odpowiedź częściowa	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Czas utrzymywania się odpowiedzi (miesiące)^h			
Mediana ^a (95% CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = leczenie przeciwszpiczakowe; CI = przedział ufności; d = deksametazon w małej dawce; M = melfalan; maks = wartość maksymalna; min = wartość minimalna; NE = niemożliwa do określenia; P = prednizon; R = lenalidomid; Rd = Rd podawane do

udokumentowanej progresji choroby; Rd18 = Rd podawane przez ≤ 18 cykli leczenia; SE = błąd standardowy; T = talidomid; vs = versus. ^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

^b 95% przedział ufności dla mediany.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa, porównujący funkcję ryzyka związanego z daną grupą pacjentów.

^d Wartość p jest ustalona w oparciu od niestratyfikowany test log-rank dla różnic krzywych Kaplana-Meiera dla poszczególnych grup pacjentów.

^e Eksploracyjny punkt końcowy (PFS2).

^f Mediana jest zmienną jednoparametrową nie uwzględniającą cenzorowania.

^g Najlepsza ocena rozstrzygającej odpowiedzi w czasie fazy leczenia w badaniu (dla każdej zdefiniowanej kategorii). Data zakończenia zbierania danych = 24 maja 2013 r.

^h Zakończenie zbierania danych w dniu 24 maja 2013 r.

Lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, z kontynuacją w postaci leczenia podtrzymującego u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia

Bezpieczeństwo i skuteczność lenalidomidu zostało ocenione w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy III (MM-015), z udziałem pacjentów w wieku 65 lat lub więcej, ze stężeniem kreatyniny w surowicy < 2,5 mg/dl. W badaniu porównano leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPR) z kontynuacją w postaci leczenia podtrzymującego lenalidomidem lub bez tej kontynuacji, do progresji choroby, z leczeniem melfalanem i prednizonem przez nie więcej niż 9 cykli. Pacjenci zostali przydzieleni przez randomizację (1:1:1) do jednej z trzech grup. Pacjenci zostali poddani stratyfikacji ze względu na wiek (≤ 75 vs > 75 lat) oraz stopień zaawansowania choroby (szpiczak stopnia I i II vs szpiczak stopnia III, zgodnie z międzynarodowym systemem stopniowania).

Badanie to dotyczyło oceny leczenia skojarzonego MPR (melfalan 0,18 mg/kg doustnie w dniach 1. do 4. 28-dniowego cyklu; prednizon 2 mg/kg doustnie w dniach 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli; oraz lenalidomid 10 mg/dobę doustnie w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli) w leczeniu indukującym, do 9 cykli. Pacjenci, którzy ukończyli 9 cykli leczenia, lub którzy nie mogli ukończyć 9 cykli leczenia w związku z nietolerancją, przechodzili na leczenie podtrzymujące lenalidomidem, rozpoczynaną w dawce 10 mg doustnie w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, do progresji choroby.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia bez progresji. Łącznie 459 pacjentów zostało włączonych do badania, z czego 152 pacjentów zostało przydzielonych przez randomizację do grupy MPR+R, 153 pacjentów zostało przydzielonych przez randomizację do grupy MPR+p, a 154 pacjentów zostało przydzielonych przez randomizację do grupy MPp+p. Parametry demograficzne oraz charakterystyka początkowa stanu zdrowia były zrównoważone we wszystkich trzech grupach; co istotne, około 50% pacjentów włączonych do badania w każdej z grup miało szpiczaka mnogiego stopnia III oraz klirens kreatyniny < 60 ml/min. Mediana wieku wynosiła 71 lat w grupach MPR+R oraz MPR+p oraz 72 lata w grupie MPp+p.

Wyniki analizy PFS, PFS2 i OS przy odcięciu w kwietniu 2013, przy medianie czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli, 62,4 miesiąca, przedstawia Tabela 10:

Tabela 10. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
Określony przez badacza FPS – (miesiące)			
Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% CI]; wartość p			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 - (miesiące) [□]			
Mediana ^a PFS2, miesiące (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% CI]; wartość p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		

OS (miesiące)			
Mediana ^a OS, miesiące (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% CI]; wartość p			
MPR + R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Okres obserwacji (miesiące)			
Mediana (min, maks): wszyscy pacjenci	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Określona przez badacza odpowiedź dla szpiczaka n (%)			
Odpowiedź całkowita	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Odpowiedź częściowa	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Choroba stabilna	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Odpowiedź niemożliwa do oceny	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Określony przez badacza czas utrzymywania się odpowiedzi (odpowiedź całkowita + częściowa) – (miesiące)			
Mediana ^a (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = przedział ufności; M = melfalan; OS - przeżywalność ogółem; p = placebo; P = prednizon; R = lenalidomid

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

□ PFS2 (eksploracyjny punkt końcowy) został określony dla wszystkich pacjentów (populacja ITT), jako czas od randomizacji do rozpoczęcia leczenia trzeciego rzutu przeciw szpiczakowi, lub do śmierci wszystkich randomizowanych pacjentów.

Wspierające badania dotyczące nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego

Otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy III (ECOG E4A03) zostało przeprowadzone z udziałem 445 pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim; 222 pacjentów zostało przydzielonych przez randomizację do grupy otrzymującej lenalidomid/małe dawki deksametazonu, natomiast 223 pacjentów zostało przydzielonych przez randomizację do grupy otrzymującej lenalidomid/zwykle stosowane dawki deksametazonu. Pacjenci przydzieleni przez randomizację do grupy otrzymującej lenalidomid/zwykle stosowane dawki deksametazonu otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę, w dniach 1. do 21. co 28 dni, oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę w dniach 1. do 4., 9. do 12. oraz 17. do 20. co 28 dni w czasie pierwszych czterech cykli. Pacjenci przydzieleni przez randomizację do grupy otrzymującej lenalidomid/małe dawki deksametazonu otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę, w dniach 1. do 21. co 28 dni, oraz deksametazon w małej dawce 40 mg/dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. co 28 dni. W grupie lenalidomid/małe dawki deksametazonu, u 20 pacjentów (9,1%) przynajmniej raz doszło do przerwania podawania dawki w porównaniu do 65 pacjentów (29,3%) w grupie lenalidomid/zwykle stosowane dawki deksametazonu.

W analizie *post hoc* obserwowano niższą śmiertelność w grupie otrzymującej lenalidomid/małe dawki deksametazonu na poziomie 6,8% (15/220), w porównaniu do grupy otrzymującej lenalidomid/normalne dawki deksametazonu 19,3% (43/223), wśród pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim. Mediana czasu obserwacji wynosiła 72,3 tygodnia.

Jednakże przy dłuższej obserwacji, różnica w przeżywalności ogółem na korzyść małych dawek deksametazonu ma tendencję do zmniejszania się.

Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy III z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, prowadzonych w grupach równoległych (badanie MM-009 i MM-010) z zastosowaniem leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do samego deksametazonu u leczonych uprzednio pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W grupie 353 pacjentów w badaniach MM-009 i MM-010 przyjmujących lenalidomid z deksametazonem, 45,6% było w wieku 65 lub więcej lat. W grupie 704 pacjentów ocenianych w badaniach MM-009 i MM-010, 44,6% było w wieku 65 lub więcej lat.

W obu badaniach pacjenci w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem (len/dex) zażywali

25 mg lenalidomidu doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. i identyczną kapsułkę placebo raz na dobę w dniach 22 do 28 każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci w grupie przyjmującej placebo i deksametazon (placebo/dex) zażywali 1 kapsułkę placebo w dniach od 1. do 28. każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci w obu grupach leczenia zażywali 40 mg deksametazonu doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4., 9. do 12. i 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu w trakcie pierwszych 4 cykli leczenia. Po pierwszych 4 cyklach leczenia dawka deksametazonu została zmniejszona do 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4. każdego 28-dniowego cyklu. W obu badaniach leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby. W obu badaniach dozwolone było dostosowanie dawki na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach był czas do progresji choroby (ang. *TTP - time to progression*). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie len/dex i 176 w grupie placebo/dex, natomiast w badaniu MM-010 łącznie oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie len/dex i 175 w grupie placebo/dex.

W obu badaniach wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa były podobne w grupach len/dex i placebo/dex. Średni wiek obu populacji pacjentów wynosił 63 lata, stosunek kobiet do mężczyzn był podobny. Stan czynnościowy według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) był porównywalny pomiędzy grupami, podobnie jak liczba i rodzaj uprzednio stosowanych schematów leczenia.

Zaplanowane z góry analizy pośrednie w obu badaniach wykazały istotną statystycznie przewagę skojarzenia len/dex ($p < 0,00001$) nad samym deksametazonem w zakresie głównego punktu końcowego, TTP (mediana czasu trwania obserwacji - 98,0 tygodni). W obu badaniach istotnie większa była również częstość odpowiedzi całkowitej (ang. *CR - complete response*) i odpowiedzi ogółem w grupie len/dex w porównaniu do grupy placebo/dex. Wyniki tych analiz doprowadziły do odśledzenia badań, aby umożliwić pacjentom w grupie placebo/dex otrzymywanie skojarzenia len/dex.

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 11 podsumowano wyniki analiz kontrolnych dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

W tej zbiorczej przedłużonej analizie kontrolnej, mediana TTP wyniosła 60,1 tygodnia (95% CI: 43,3; 73,1) u pacjentów leczonych len/dex ($N = 353$) w porównaniu do 20,1 tygodnia (95% CI: 17,7; 20,3) u pacjentów otrzymujących placebo/dex ($N = 351$). Mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 48,1 tygodnia (95% CI: 36,4; 62,1) u pacjentów leczonych len/dex w porównaniu do 20,0 tygodni (95% CI: 16,1; 20,1) u pacjentów otrzymujących placebo/dex. Średni czas trwania leczenia wynosił 44,0 tygodnie (min.: 0,1, maks.: 254,9) dla len/dex i 23,1 tygodnia (min.: 0,3, maks.: 238,1) dla placebo/dex. W obu badaniach istotnie większa pozostaje również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (ang. *PR - partial response*) i odpowiedzi ogółem (CR+PR) w ramieniu len/dex w porównaniu do ramienia placebo/dex. Mediana przeżywalności ogółem w przedłużonej analizie kontrolnej zbiorczej obu badań wynosi 164,3 (95% CI: 145,1; 192,6) tygodnia dla pacjentów leczonych len/dex w porównaniu do 136,4 tygodnia (95% CI: 113,1; 161,7) u pacjentów otrzymujących placebo/dex. Pomimo że 170 z 351 pacjentów randomizowanych do grupy placebo/dex otrzymywało lenalidomid po wystąpieniu progresji lub po odśledzeniu badań, zbiorcza analiza przeżywalności ogółem wykazała istotnie statystycznie większą przeżywalność w grupie len/dex w porównaniu do grupy placebo/dex ($HR = 0,833$; 95% CI = [0,687; 1,009], $p = 0,045$).

Tabela 11. Podsumowanie wyników przedłużonych analiz kontrolnych dotyczących skuteczności do chwili zakończenia zbierania danych (ang. cut-off date) — zbiorczo badania MM-009 i MM-010 (zakończenie zbierania danych odpowiednio 23 lipca 2008 r. i 2 marca 2008 r.)

Punkt końcowy	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Czas do zdarzenia			HR [95% CI], wartość p ^a
Czas do progresji Mediana [95% CI], tygodnie	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], $p < 0,001$

Czas przeżycia bez progresji Mediana [95% CI], tygodnie	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Przeżywalność ogółem Mediana [95% CI], tygodnie Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Współczynnik odpowiedzi			Iloraz szans [95% CI], wartość p^b
Odpowiedź ogółem [n, %] Odpowiedź całkowita [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

^a Dwustronny test log-rank porównujący krzywe przeżycia pomiędzy leczonymi grupami.

^b Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość.

Zespoły mielodysplastyczne

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu oceniono u pacjentów z anemią zależną od przetoczeń, której występowanie jest powiązane z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, z delecją 5q wraz z innymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi lub bez nich, w dwóch głównych badaniach: wieloośrodkowym, randomizowanym, trójramiennym badaniu fazy III z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo, porównującym dwie dawki lenalidomidu podawanego doustnie (10 mg i 5 mg) z placebo (MDS-004), oraz wieloośrodkowym, jednoramiennym, otwartym badaniu fazy II dotyczącym lenalidomidu (10 mg) (MDS-003).

Przedstawione poniżej wyniki dotyczą zgodnej z zamiarem leczenia (ang. *ITT - intent-to-treat*) populacji pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach MDS-003 oraz MDS-004. Grupa pacjentów z izolowaną delecją 5q została również przedstawiona osobno.

W badaniu MDS-004, w którym 205 pacjentów równo podzielonych za pomocą randomizacji na grupy przyjmujące lenalidomid w dawce 10 mg lub 5 mg lub placebo, pierwszorzędowa analiza skuteczności opierała się na porównaniu odsetka przypadków niezależnych od przetoczeń w grupie przyjmującej lenalidomid w dawce 10 mg i 5 mg, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo (faza podwójnie zaślepiona od 16 do 52 tygodni oraz otwarta do 156 tygodni). U pacjentów, u których nie wystąpiła przynajmniej minimalna odpowiedź ze strony komórek erytroidalnych w ciągu 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia, leczenie zostało przerwane. Pacjenci, u których wystąpiła przynajmniej minimalna odpowiedź ze strony komórek erytroidalnych mogli kontynuować leczenie do momentu nawrotu objawów ze strony komórek erytroidalnych, nawrotu choroby lub wystąpienia toksyczności na nieakceptowalnym poziomie. U pacjentów, którzy początkowo otrzymywali placebo lub lenalidomid w dawce 5 mg, u których nie wystąpiła przynajmniej minimalna odpowiedź ze strony komórek erytroidalnych w ciągu 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia, możliwa była zmiana leczenia z placebo na lenalidomid w dawce 5 mg lub kontynuacja leczenia lenalidomidem w wyższych dawkach (z 5 mg na 10 mg).

W badaniu MDS-003, w którym 148 pacjentów otrzymywało lenalidomid w dawce 10 mg, pierwszorzędowa analiza skuteczności opierała się na ocenie skuteczności leczenia lenalidomidem w zakresie poprawy funkcjonowania układu hematopoetycznego u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym o niskim lub pośrednim-1 ryzyku.

Tabela 12. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności – badania MDS-004 (faza podwójnie zaślepiona) oraz MDS-003, populacja ITT

Punkt końcowy	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Niezależność od przetoczeń (≥ 182 dni) [#]	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)

Niezależność od przetoczeń (≥ 56 dni) [#]	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediana czasu do niezależności od przetoczeń (tygodnie)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediana trwania niezależności od przetoczeń (tygodnie)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Mediana zwiększenia się stężenia Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

† Pacjenci leczeni lenalidomidem w dawce 10 mg przez 21 dni 28-dniowych cykli.

†† Pacjenci leczeni lenalidomidem w dawce 5 mg przez 28 dni 28-dniowych cykli.

* Większość pacjentów przyjmujących placebo przerwała leczenie w podwójnie zaślepionej fazie badania z powodu braku skuteczności leczenia po 16 tygodniach, przed wejściem do fazy otwartej.

[#]Związane ze zwiększeniem się stężenia Hgb ≥ 1 g/dl.

[∞] Nie osiągnięto (tj. mediana nie została osiągnięta).

W badaniu MDS-004, znacząco większy odsetek pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy niezależności od przetoczeń (>182 dni) przy podawaniu lenalidomidu w dawce 10 mg, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (55,1% vs. 6,0%). Spośród 47 pacjentów z nieprawidłowością genetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, którzy byli leczeni lenalidomidem w dawce 10 mg, 27 pacjentów (57,4%) uzyskało niezależność od przetoczeń w zakresie liczby czerwonych krwinek.

Mediana czasu do niezależności od przetoczeń w grupie przyjmującej lenalidomid w dawce 10 mg wynosiła 4,6 tygodnia. Mediana trwania niezależności od przetoczeń nie została osiągnięta w żadnej z leczonych grup, ale powinna być większa niż 2 lata w przypadku pacjentów leczonych lenalidomidem. Mediana zwiększenia się stężenia hemoglobiny (Hgb) od punktu początkowego w grupie leczonej lenalidomidem w dawce 10 mg wynosiła 6,4 g/dl.

Do dodatkowych punktów końcowych w badaniu zaliczano odpowiedź cytogenetyczną (w grupie przyjmującej produkt w dawce 10 mg obserwowano znaczną lub niewielką odpowiedź cytogenetyczną odpowiednio u 30,0% i 24,0% pacjentów), ocenę zależnej od zdrowia jakości życia oraz progresję do ostrej białaczki szpikowej. Wyniki odpowiedzi cytogenetycznej i oceny zależnej od zdrowia jakości życia były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego i wykazywały wyższość leczenia lenalidomidem od podawania placebo.

W badaniu MDS-003 duży odsetek pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi przyjmujących lenalidomid w dawce 10 mg (58,1%) osiągnął niezależność od przetoczeń (>182 dni). Mediana czasu do niezależności od przetoczeń wyniosła 4,1 tygodnia. Mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń wyniosła 114,4 tygodni. Mediana zwiększenia się stężenia hemoglobiny wynosiła 5,6 g/dl. Znaczna lub niewielka odpowiedź cytogenetyczna była obserwowana odpowiednio u 40,9% i 30,7% pacjentów.

Duża część pacjentów włączonych do badania MDS-003 (72,9%) oraz MDS-004 (52,7%) otrzymała wcześniej leki stymulujące erytropoezę.

Chłoniak z komórek płaszczu

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu oceniano u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu fazy II, w porównaniu do monoterapii lekiem z wyboru badacza, u pacjentów z opornością na ostatnio stosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy (badanie MCL-002).

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem z komórek płaszczu, u których rozmiar guza można było zmierzyć za pomocą tomografii komputerowej. Pacjenci musieli być poddani wcześniej leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednego schematu chemioterapii. Ponadto, pacjenci w chwili włączenia do badania nie mogli kwalifikować się do intensywnej chemioterapii i (lub) przeszczepu. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1, odpowiednio do grupy otrzymującej lenalidomid i do grupy kontrolnej. Leczenie z wyboru badacza dobierane było przed randomizacją i obejmowało stosowanie w monoterapii: chlorambucylu,

cytarabiny, rytuksymabu, fludarabiny lub gemcytabiny.

Lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg raz na dobę, przez pierwszych 21 dni (D1 do D21) każdego powtarzanego 28-dniowego cyklu, aż do uzyskania poprawy lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek mieli otrzymywać mniejszą dawkę inicjującą lenalidomidu 10 mg raz na dobę, w identycznym schemacie.

Profil demograficzny w chwili rozpoczęcia badania był porównywalny pomiędzy grupą otrzymującą lenalidomid i grupą kontrolną. W obydwu populacjach mediana wieku pacjentów wynosiła 68,5 lat z porównywalnym odsetkiem kobiet i mężczyzn. Stopień sprawności w skali ECOG był porównywalny dla obydwóch grup, podobnie jak ilość zastosowanych dotychczas schematów leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania MCL-002 w ocenie skuteczności był czas przeżycia bez progresji (ang. *PFS - progression-free survival*).

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji ITT oceniane były przez niezależny komitet oceniający (ang. *IRC - Independent Review Committee*) i przedstawione zostały w Tabeli 13 poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności – badanie MCL-002, populacja ITT

	Lenalidomid N = 170	Grupa kontrolna N = 84
PFS		
PFS, mediana^a [95% CI]^b (tygodnie)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekwencyjny wskaźnik ryzyka [95% CI]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekwencyjny test log-rank, wartość p^e	0,004	
Odpowiedź na leczenie^a, n (%)		
Odpowiedź całkowita (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Odpowiedź częściowa (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Choroba stabilna (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Progresja choroby (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Nie oceniono/brak danych	18 (10,6)	5 (6,0)
Odsetek odpowiedzi ogółem (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
wartość p^e	< 0,001	
Odsetek odpowiedzi całkowitych (CR, CRu), n (%) [95% CI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
wartość p^e	0,043	
Czas utrzymania się odpowiedzi, mediana^a [95% CI] (tygodnie)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Przeżywalność ogółem		
HR [95% CI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Test log-rank, wartość p	0,520	

CI = przedział ufności; CCR = wskaźnik odpowiedzi pełnych; CR = odpowiedź pełna; CRu = odpowiedź pełna niepotwierdzona; DMC = *Data Monitoring Committee*; ITT = intent-to-treat; MIPI = wskaźnik prognostyczny dla chłoniaka z komórek płaszczka; NA = nie dotyczy; PFS = czas przeżycia bez progresji; SCT = przeszczep komórek macierzystych; SE = błąd standardowy.

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

^b Zakres obliczony jako 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia.

^c Wartość średnia i mediana to zmienne jednoparametrowe nieuwzględniające cenzorowania.

^d Do zmiennych stratyfikacji należały: czas od rozpoznania do podania pierwszej dawki (< 3 lata oraz ≥ 3 lata), czas od ostatniego leczenia ogólnoustrojowego przeciwnowotworowego do podania pierwszej dawki (< 6 miesięcy oraz ≥ 6 miesięcy), wcześniejszy SCT (tak lub nie), oraz wskaźnik MIPI na początku badania (niskie, przeciętne, i wysokie ryzyko).

^e Test sekwencyjny w oparciu o średnią ważoną parametrów statystycznych testu log-rank, z zastosowaniem niestratyfikowanego testu log-rank dla przykładowego wzrostu i niestratyfikowanego testu log-rank pierwotnej analizy. Wagi zostały określone na podstawie zaobserwowanych zdarzeń w czasie, gdy odbywało się trzecie spotkanie DMC, oraz na podstawie różnicy pomiędzy zaobserwowanymi a spodziewanymi zdarzeniami w czasie przeprowadzania pierwotnej analizy. Podano związany z tym sekwencyjny wskaźnik ryzyka oraz odpowiadający 95% CI.

W badaniu MCL-002, w populacji ITT wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby zgonów w ciągu 20 tygodni w grupie otrzymującej lenalidomid - 22/170 (13%) w porównaniu do 6/84 (7%) w grupie

kontrolnej. Wśród pacjentów z dużym rozmiarem guza wartości te wynosiły odpowiednio 16/81 (20%) i 2/28 (7%) (patrz punkt 4.4).

Chłoniak grudkowy

AUGMENT – CC-5013-NHL-007

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu z rytuksymabem w skojarzeniu z placebo oceniano u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie iNHL, w tym FL w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III z grupą kontrolną, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Ogółem 358 pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z potwierdzonym histologicznie MZL bądź FL stopnia 1, 2 lub 3a (z fenotypem CD20+ potwierdzonym za pomocą cytometrii przepływowej lub badania histochemicznego) według oceny badacza lub miejscowego histopatologa, poddano randomizacji w stosunku 1:1. Pacjenci otrzymali uprzednio co najmniej jedną ogólnoustrojową chemioterapię, immunoterapię lub chemoimmunoterapię.

Lenalidomid podawano doustnie w dawce 20 mg raz na dobę przez pierwszych 21 dni powtarzanych 28-dniowych cykli, przez 12 cykli lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Dawka rytuksymabu wynosiła 375 mg/m² co tydzień w 1. cyklu (dni 1., 8., 15. i 22.) oraz w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu od cyklu 2. do 5. Wszystkie obliczenia dawek rytuksymabu opierały się na powierzchni ciała pacjenta (ang. *BSA – body surface area*) i wykorzystywano w nich rzeczywistą masę ciała pacjenta.

Parametry demograficzne oraz charakterystyka początkowa stanu zdrowia były podobne w obu grupach leczenia.

Celem pierwszorzędowym badania było porównanie skuteczności lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem oraz rytuksymabu w skojarzeniu z placebo u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie FL stopnia 1, 2 lub 3a bądź MZL. Skuteczność ustalano na podstawie PFS jako pierwszorzędowym punkcie końcowym. Ocen dokonywał niezależny komitet oceny (ang. *IRC – independent review committee*) z zastosowaniem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *IWG – International Working Group*) z 2007 r., lecz bez oceny wyników pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *PET – positron emission tomography*).

Celami drugorzędowymi badania były porównanie bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem oraz rytuksymabu w skojarzeniu z placebo. Do dodatkowych celów drugorzędowych należały porównanie skuteczności rytuksymabu w skojarzeniu z lenalidomidem oraz rytuksymabu w skojarzeniu z placebo z zastosowaniem następujących dodatkowych parametrów skuteczności:

Odsetek odpowiedzi ogółem (ang. *ORR – overall response rate*), odsetek CR i czas trwania odpowiedzi (ang. *DoR – duration of response*) według kryteriów IWG z 2007 r. bez oceny PET i OS.

Zgodnie z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, w tym u pacjentów z FL i MZL, przy medianie czasu obserwacji równej 28,3 miesiąca w badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy w postaci PFS, przy czym wskaźnik ryzyka (ang. *HR – hazard ratio*) (95-proc. przedział ufności [ang. *CI – confidence interval*]) wynosił 0,45 (0,33; 0,61); wartość $p < 0,0001$. Wyniki dotyczące skuteczności w populacji z chłoniakiem grudkowym przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności u pacjentów z chłoniakiem grudkowym – badanie CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid i rytuksymab (N = 147)	Placebo i rytuksymab (N = 148)

Czas przeżycia bez progresji (PFS) (zasady cenzurowania danych wg EMA)		
Mediana PFS ^a (95% CI) (miesiące)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
wartość p	< 0,0001 ^c	
Obiektywna odpowiedź ^d (CR + PR), n (%) (IRC, IWGRC z 2007 r.) 95% CI ^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Odpowiedź całkowita ^d , n (%) (IRC, IWGRC z 2007 r.) 95% CI ^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Czas trwania odpowiedzi ^d (mediana) (miesiące) 95% CI ^a	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Przeżywalność ogółem ^{d,e} (OS)		
Odsetek OS po 5 latach n (%) 95% CI	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95% CI]	0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Okres obserwacji		
Mediana czasu trwania obserwacji (min., maks.) (miesiące)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

^a Mediana oszacowana z zastosowaniem analizy Kaplana-Meiera.

^b Wartości wskaźnika ryzyka i przedziału ufności oszacowano w oparciu o niestratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa.

^c Wartość p w oparciu o test log-rank.

^d W przypadku drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych nie badano poziomu istotności (α).

^e W okresie obserwacji o medianie czasu trwania 66,14 miesiąca zaobserwowano 19 zgonów w grupie R² i 38 zgonów w grupie kontrolnej.

^f Dokładny przedział ufności dla rozkładu dwumianowego.

Chłoniak grudkowy u pacjentów opornych na rytuksymab

MAGNIFY – CC-5013-NHL-008

Do początkowego okresu leczenia obejmującego 12 cykli skojarzenia lenalidomidu i rytuksymabu włączono ogółem 232 pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z potwierdzonym histologicznie FL (stopnia 1, 2 lub 3a bądź MZL) według oceny badacza lub miejscowego histopatologa. Pacjentów, u których osiągnięto CR/CRu, PR lub SD na koniec okresu leczenia indukcyjnego, poddano randomizacji i włączono do okresu leczenia podtrzymującego. Wszyscy pacjenci włączeni do badania musieli być wcześniej leczeni z zastosowaniem co najmniej jednej ogólnoustrojowej opcji leczenia przeciwszpizakowego. W odróżnieniu od badania NHL-007 do badania NHL-008 włączano pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem (brak odpowiedzi lub nawrót w ciągu 6 miesięcy leczenia rytuksymabem) lub podwójnie opornych na leczenie rytuksymabem i chemioterapią.

W okresie leczenia indukcyjnego lenalidomid w dawce 20 mg podawano w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody bądź progresji choroby. Dawka rytuksymabu wynosiła 375 mg/m² co tydzień w 1. cyklu (dni 1., 8., 15. i 22.) oraz w 1. dniu co drugiego 28-dniowego cyklu (cykle 3., 5., 7., 9. i 11.), przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Wszystkie obliczenia dawek rytuksymabu opierały się na powierzchni ciała (BSA) oraz rzeczywistej masie ciała pacjenta.

Przedstawione dane pochodzą z analizy okresowej dotyczącej okresu leczenia indukcyjnego bez grupy kontrolnej. Skuteczność ustalono w oparciu o ORR według najlepszej odpowiedzi w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego z zastosowaniem zmodyfikowanych Kryteriów Oceny Odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *IWGRC – International Working Group Response Criteria*) z 1999 r. Celem drugorzędowym była ocena innych parametrów skuteczności, takich jak DoR.

Tabela 15. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności (okres leczenia indukcyjnego) – badanie CC-5013-NHL-008

	Wszyscy pacjenci			Pacjenci z FL		
	Ogółem N = 187 ^a	Oporni na leczenie rytuksymabem : Tak N = 77	Oporni na leczenie rytuksymabem: Nie N = 110	Ogółem N = 148	Oporni na leczenie rytuksymabem: Tak N = 60	Oporni na leczenie rytuksymabem: Nie N = 88
ORR, n (%) (CR + CRu + PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR + Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Liczba osób wykazujących odpowiedź	N = 127	N = 45	N = 82	N = 104	N = 35	N = 69
Odsetek pacjentów z DoR^b ≥ 6 miesięcy (95% CI)^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
Odsetek pacjentów z DoR^b ≥ 12 miesięcy (95% CI)^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; FL = chłoniak grudkowy.

^a Populacją ocenianą w analizie pierwszorzędnego punktu końcowego jest populacja kwalifikująca się do oceny leczenia indukcyjnego (ang. *IEE – induction efficacy evaluable*).

^b Czas trwania odpowiedzi definiuje się jako czas (w miesiącach) od początkowej odpowiedzi na leczenie (co najmniej PR) do udokumentowanej progresji choroby lub zgonu, zależnie od tego, które z tych zdarzeń nastąpi wcześniej.

^c Statystyki obliczone metodą Kaplana-Meiera. 95% CI oparto na wzorze Greenwooda.

Uwagi: Analizę wykonano tylko w odniesieniu do pacjentów, u których osiągnięto PR lub lepszą odpowiedź po dacie podania pierwszej dawki leczenia indukcyjnego i przed zastosowaniem jakiegokolwiek leczenia w okresie leczenia podtrzymującego lub dowolnego leczenia przeciwszpizakowego w okresie leczenia indukcyjnego. Wartość procentowa jest oparta na całkowitej liczbie osób wykazujących odpowiedź.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) przyznała właściwe dla referencyjnego produktu leczniczego zawierającego lenalidomid zwolnienie z obowiązku dołączania wyników mające zastosowanie do wszystkich podgrup populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów dojrzałych limfocytów B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lenalidomid ma asymetryczny atom węgla i dlatego też może występować w czynnych optycznie postaciach S(-) i R(+). Lenalidomid jest produkowany jako mieszanina racemiczna. Lenalidomid zwykle rozpuszcza się lepiej w rozpuszczalnikach organicznych, ale wykazuje największą rozpuszczalność w 0,1 N roztworze HCl.

Wchłanianie

Lenalidomid ulegał szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym na czczo zdrowym ochotnikom, przy czym maksymalne stężenie w osoczu występowało po 0,5 do 2 godzin od podania. U pacjentów, jak również u zdrowych ochotników, stężenie maksymalne (C_{max}) i pole pod krzywą zależności

stężenia od czasu (AUC) zwiększają się proporcjonalnie do rosnącej dawki. Wielokrotne dawkowanie nie powoduje znaczącej kumulacji produktu leczniczego. Względne stężenia enancjomerów S(-) i R(+) lenalidomidu w osoczu wynoszą w przybliżeniu odpowiednio 56% i 44%.

U zdrowych ochotników równoczesne spożywanie posiłków o wysokiej zawartości tłuszczu i posiłków wysokokalorycznych obniża wchłanianie leku, co powoduje około 20% obniżenie powierzchni pod krzywą stężenia w czasie (AUC) oraz 50% obniżenie wartości C_{max} w osoczu. Jednakże w głównych badaniach klinicznych przeprowadzonych dla celów rejestracyjnych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i zespołami mielodysplastycznymi, w których oszacowano skuteczność oraz bezpieczeństwo lenalidomidu, produkt leczniczy podawany był bez uwzględnienia przyjmowania pokarmu. W związku z tym, lenalidomid może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Badanie populacyjne dotyczące farmakokinetyki wykazało, że szybkość wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym jest podobna u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, z zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszcza.

Dystrybucja

Stopień wiązania (^{14}C)-lenalidomidu *in vitro* z białkami osocza było niskie i wynosiło średnio 23% u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i 29% u zdrowych ochotników.

Lenalidomid obecny jest w spermie ludzkiej (< 0,01% dawki) po podaniu 25 mg/dobę i jest niewykrywalny w spermie zdrowego mężczyzny po 3 dniach od zakończenia podawania mu substancji (patrz punkt 4.4).

Metabolizm i eliminacja

Wyniki badań *in vitro* metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450. Dane te wskazują, że podawanie lenalidomidu z produktami leczniczymi hamującymi enzymy cytochromu P450 nie powinno powodować metabolicznych interakcji produktów leczniczych u ludzi. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A lub UGT1A1. W związku z tym, wystąpienie jakichkolwiek klinicznie istotnych interakcji przy jednoczesnym podawaniu lenalidomidu oraz substratów tych enzymów jest mało prawdopodobne.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie jest substratem dla białka oporności raka piersi (ang. *BCRP* - *breast cancer resistance protein*), transporterów MRP1, MRP2 oraz MRP3 z rodziny białek oporności wielolekowej (ang. *MPR* - *multidrug resistance protein*), transporterów anionów organicznych OAT1 oraz OAT3 (ang. *OAT* - *organic anion transporters*), polipeptydu transportującego aniony organiczne IB1 (ang. *OATIB1* - *organic anion transporting polypeptide IB1*), transporterów kationów organicznych (ang. *OCT* - *organic cation transporters*) OCT1 oraz OCT2, białka ekstruzji wielolekowej i toksyn MATE1 (ang. *MATE* - *multidrug and toxin extrusion protein*) oraz transporterów kationów organicznych (ang. *OCTN* - *organic cation transporters novel*) OCTN1 i OCTN2.

Wyniki badań *in vivo* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego na pompę eksportującą sole kwasów żółciowych (ang. *BSEP* - *bile salt export pump*), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 oraz OCT2.

Większość lenalidomidu wydalana jest z moczem. Udział wydalania nerkowego w wydalaniu całkowitym wynosił 90%, natomiast 4% lenalidomidu wydalone było w kale.

Lenalidomid jest metabolizowany w niewielkim zakresie, jako że 82% dawki zostaje wydalone w niezmienionej postaci z moczem. Hydroksy-lenalidomid oraz N-acetylo-lenalidomid stanowią odpowiednio 4,59% oraz 1,83% wydalonej dawki. Klirens nerkowy lenalidomidu przekracza szybkość filtracji kłębuszkowej, i w związku z tym, przynajmniej częściowo, jest on wydalany aktywnie.

U zdrowych ochotników po podaniu dawek 5 do 25 mg/dobę, okres półtrwania w osoczu wynosi około 3 godziny i mieści się w zakresie od 3 do 5 godzin u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi lub z chłoniakiem z komórek płaszczą.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu ustalenie farmakokinetyki lenalidomidu u osób w podeszłym wieku. Do badań populacyjnych dotyczących farmakokinetyki włączone zostały osoby w wieku od 39 do 85 lat. Badania te wykazały, że klirens lenalidomidu nie jest zależny od wieku (ekspozycja na lek w osoczu). Ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania zmniejszenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane byłoby kontrolowanie czynności nerek.

Niewydolność nerek

Badania dotyczące farmakokinetyki lenalidomidu przeprowadzono na grupie osób z niewydolnością nerek związaną ze schorzeniami innymi niż nowotwory. W badaniu wykorzystane zostały dwie metody oceny czynności nerek: klirens kreatyniny w moczu mierzony w ciągu 24 godzin oraz klirens kreatyniny szacowany na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta. Uzyskane wyniki wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu lenalidomidu, co prowadzi do zwiększenia AUC. AUC było większe około 2,5-, 4- lub 5-krotnie odpowiednio u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i z chorobą nerek w fazie końcowej, w porównaniu do grupy łączonej osób z prawidłową czynnością nerek i osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Okres półtrwania lenalidomidu wydłuża się z około 3,5 godziny u osób z klirensem kreatyniny > 50 ml/min do ponad 9 godzin u osób ze zmniejszoną rezerwą czynnościową nerek < 50 ml/min. Jednakże zaburzenia czynności nerek nie zmieniają wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym. Wartość C_{max} była podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Około 30% produktu leczniczego zostało usunięte z organizmu podczas pojedynczej 4-godzinnej dializy. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

Niewydolność wątroby

Do badań populacyjnych dotyczących farmakokinetyki włączone zostały osoby z łagodną niewydolnością wątroby ($N = 16$, bilirubina całkowita > 1 do $\leq 1,5 \times$ GGN lub AST $> 1,5 \times$ GGN). Wykazano, że łagodna niewydolność wątroby nie wpływa na klirens lenalidomidu (ekspozycję na lek w osoczu). Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.

Inne czynniki wewnętrzne

Badania populacyjne dotyczące farmakokinetyki wykazały, że masa ciała (33 - 135 kg), płeć, rasa oraz rodzaj nowotworu (szpiczak mnogi, zespoły mielodysplastyczne lub chłoniak z komórek płaszczą) nie mają istotnego klinicznie wpływu na klirens lenalidomidu u dorosłych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badanie nad rozwojem zarodkowo-płodowym przeprowadzono u małp, którym podawano lenalidomid w dawkach od 0,5 do 4 mg/kg/dobę. Wyniki badania wskazują, że lenalidomid powodował zewnętrzne wady wrodzone włącznie z atrezią odbytu oraz wady wrodzone kończyn górnych i dolnych (kończyny zgięte, skrócone, wadliwie rozwinięte, o braku rotacji z (lub) bez części kończyny, oligo- i (lub) polidaktylia) u potomstwa samic małp, którym substancję czynną podawano w trakcie ciąży.

U pojedynczych płodów obserwowano również różnorodny wpływ na trzewia (odbarwienie, czerwone ogniska na różnych narządach, obecność niewielkiej bezbarwnej masy tkankowej powyżej zastawki przedsionkowo-komorowej, mały pęcherzyk żółciowy, wadliwie rozwinięta przepona).

Stosowanie lenalidomidu może powodować wystąpienie ostrej toksyczności, minimalne dawki letalne po podaniu doustnym wynosiły $> 2\,000\text{ mg/kg/dobę}$ u gryzoni. Wielokrotne podawanie doustne dawek 75, 150 i 300 mg/kg/dobę u szczurów przez maksymalnie 26 tygodni spowodowało odwracalne, związane z leczeniem zwiększenie mineralizacji miedniczek nerkowych w przypadku wszystkich 3 dawek, bardziej zaznaczone u samic. Poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (poziom NOAEL) określono na poniżej 75 mg/kg/dobę , co stanowi wartość około 25-razy większą niż dobową ekspozycja u ludzi oceniana na podstawie wartości AUC. Wielokrotne podawanie doustne dawek 4 i 6 mg/kg/dobę u małp przez maksymalnie 20 tygodni prowadziło do śmiertelności i znacznej toksyczności (znaczna utrata masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych i czerwonych oraz płytek, krwotok wielonarządowy, zapalenie przewodu pokarmowego, atrofia układu chłonnego i szpiku kostnego). Wielokrotne podawanie doustne dawek 1 i 2 mg/kg/dobę u małp przez maksymalnie 1 rok spowodowało odwracalne zmiany w komórkowości szpiku kostnego, niewielki spadek stosunku komórek mieloidalnych/erytroidalnych oraz atrofię grasicy. Obserwowano łagodne zmniejszenie liczby krwinek białych przy dawce 1 mg/kg/dobę , odpowiadającej w przybliżeniu tej samej dawce u ludzi obliczanej przez porównania wartości AUC.

Badania mutagenności prowadzone *in vitro* (mutacje bakterii, limfocyty ludzkie, komórki chłoniaka myszy, transformacja komórek zarodkowych chomika syryjskiego) oraz *in vivo* (mikrojąderka komórkowe szczura) ujawniły brak działania mutagennego leku na poziomie genowym i chromosomalnym. Nie przeprowadzono badań karcynogenności lenalidomidu.

Badania toksyczności w okresie rozwojowym zostały wcześniej przeprowadzone u królików. W tych badaniach królikom podano doustnie lenalidomid w dawkach 3, 10 i 20 mg/kg/dobę . Brak płata śródkowego płuc obserwowano przy dawce 10 i 20 mg/kg/dobę , z zależnością od wielkości dawki, a przemieszczenie nerek obserwowano przy dawce 20 mg/kg/dobę . Chociaż efekty te występowały przy dawkach toksycznych dla matek, mogą być przypisane bezpośredniemu działaniu leku. Przy dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę obserwowano również zmienność w obrębie tkanek miękkich i szkieletu płodów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Mannitol (E421)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)
Skrobia kukurydziana żelowana
Kwas winowy (E334)
Glicerolu dibehenian

Otoczka kapsułki

Lenalidomide Krka 2,5 mg kapsułki, twarde

Hypromeloza
Karagen (E407)
Chlorek potasu (E508)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygokarmin (E132)
Tusz do nadruku:
- szelak (E904)
- żelaza tlenek czarny (E172)

Lenalidomide Krka 5 mg kapsułki, twarde

Hypromeloza

Karagen (E407)
Chlorek potasu (E508)
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygokarmin (E132)
Tusz do nadruku:
- szelak (E904)
- żelaza tlenek czarny (E172)

Lenalidomide Krka 7,5 mg kapsułki, twarde

Hypromeloza
Karagen (E407)
Chlorek potasu (E508)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Tusz do nadruku:
- szelak (E904)
- powidon
- dwutlenek tytanu (E171)

Lenalidomide Krka 10 mg kapsułki, twarde

Hypromeloza
Karagen (E407)
Chlorek potasu (E508)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Indygokarmin (E132)
Tusz do nadruku:
- szelak (E904)
- powidon
- dwutlenek tytanu (E171)

Lenalidomide Krka 15 mg kapsułki, twarde

Hypromeloza
Karagen (E407)
Chlorek potasu (E508)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)
Indygokarmin (E132)
Tusz do nadruku:
- szelak (E904)
- żelaza tlenek czarny (E172)

Lenalidomide Krka 20 mg kapsułki, twarde

Hypromeloza
Karagen (E407)
Chlorek potasu (E508)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Indygokarmin (E132)
Tusz do nadruku: szelak (E904)
- żelaza tlenek czarny (E172)

Lenalidomide Krka 25 mg kapsułki, twarde

Hypromeloza

Karagen (E407)

Chlorek potasu (E508)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tusz do nadruku:

- szelak (E904)

- powidon

- dwutlenek tytanu (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (OPA/Al/PVC//PET/Al) do odrywania, podzielny na pojedyncze dawki, opakowanie kalendarzowe: 7 x 1 lub 21 x 1 kapsułka twarda, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Kapsułek nie wolno otwierać ani łamać. W razie kontaktu proszku zawierającego lenalidomid ze skórą, należy natychmiast dokładnie ją umyć wodą z mydłem. W razie kontaktu lenalidomidu z błonami śluzowymi, należy je dokładnie przepłukać wodą.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką.

Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamkniętej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 4.4).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy zwrócić do apteki, w celu ich bezpiecznego usunięcia, zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lenalidomide Krka 2,5 mg kapsułki, twarde

7 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/001

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/002

Lenalidomide Krka 5 mg kapsułki, twarde

7 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/003

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/004

Lenalidomide Krka 7,5 mg kapsułki, twarde

7 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/005

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/006

Lenalidomide Krka 10 mg kapsułki, twarde

7 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/007

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/008

Lenalidomide Krka 15 mg kapsułki, twarde

7 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/009

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/010

Lenalidomide Krka 20 mg kapsułki, twarde

7 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/011

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/012

Lenalidomide Krka 25 mg kapsułki, twarde

7 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/013

21 x 1 kapsułka twarda: EU/1/20/1519/014

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 Lutego 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.