

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lenalidomide Grindeks, 2,5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 2,5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 20 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Lenalidomide Grindeks, 5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 39 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Lenalidomide Grindeks, 7,5 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 7,5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 59 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 10 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 79 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Lenalidomide Grindeks, 15 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 15 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 118 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Lenalidomide Grindeks, 20 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 20 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 157 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsułki, twarde

Każda kapsułka zawiera lenalidomid z chlorkiem amonowym odpowiadający 25 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 197 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Lenalidomide Grindeks, 2,5 mg, kapsułki, twarde
Jasnozielone/białe kapsułki, rozmiar 4, 14,3 mm, oznaczone „L2.5” z białym lub prawie białym proszkiem.

Lenalidomide Grindeks, 5 mg, kapsułki, twarde
Białe kapsułki, rozmiar 4, 14,3 mm, oznaczone „L5” z białym lub prawie białym proszkiem.

Lenalidomide Grindeks, 7,5 mg, kapsułki, twarde
Jasnożółte/białe kapsułki, rozmiar 3, 15,9 mm, oznaczone „L7.5” z białym lub prawie białym proszkiem.

Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsułki, twarde
Jasnozielone/jasnożółte kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone „L10” z białym lub prawie białym proszkiem.

Lenalidomide Grindeks, 15 mg, kapsułki, twarde
Niebieskie/białe kapsułki, rozmiar 1, 19,4 mm, oznaczone „L15” z białym lub prawie białym proszkiem.

Lenalidomide Grindeks, 20 mg, kapsułki, twarde
Jasnozielone/niebieskie kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone „L20” z białym lub prawie białym proszkiem.

Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsułki, twarde
Białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone „L25” z białym lub prawie białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpiczak mnogi

Produkt Lenalidomide Grindeks w monoterapii jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

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

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

Zespoły mielodysplastyczne

Produkt Lenalidomide Grindeks 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 grudkowy

Produkt leczniczy Lenalidomide Grindeks w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20)

jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (stopnia 1-3a).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Lenalidomide Grindeks powinien nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

We wszystkich, opisanych niżej wskazaniach:

- Dawkę modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).
- Dostosowanie dawki w trakcie leczenia i przy wznawianiu leczenia zalecane są w przypadku wystąpienia trombocytopenii lub neutropenii 3. albo 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 (ang. newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)

- Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany do czasu progresji choroby u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia

Leczenia lenalidomidem nie wolno rozpoczynać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi mniej niż $1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek wynosi mniej niż $50 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 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 czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji.

- *Etapy zmniejszania 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 Dawkę obu produktów można zmniejszać niezależnie.

- *Trombocytopenia*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie do $< 25 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu do końca cyklu ^a
Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$	W następnym cyklu leczenia zmniejszyć dawkę lenalidomidu o jeden poziom

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

- *Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) – neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Pierwsze zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 1 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę.

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

W razie wystąpienia toksyczności hematologicznej, dawkę lenalidomidu można przywrócić do kolejnego wyższego poziomu (aż do dawki początkowej) po poprawie czynności szpiku kostnego (brak toksyczności hematologicznej przez co najmniej 2 kolejne cykle: 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 przeszczepu

Leczenie początkowe: lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

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

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*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie się do $< 30 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu
Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu
Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania raz na dobę

- *Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) – neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Pierwsze zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 1 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę.

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

- Lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, a następnie lenalidomid w leczeniu podtrzymującym u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia

Leczenia lenalidomidem nie wolno rozpoczynać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi mniej niż $1,5 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek wynosi mniej niż $75 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, przez nie więcej niż 9 cykli, melfalan podaje się w dawce 0,18 mg/kg mc. doustnie w dniach od 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli, a prednizon w dawce 2 mg/kg mc. doustnie w dniach od 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci, którzy ukończą 9 cykli lub którzy nie mogą ukończyć leczenia skojarzonego na skutek nietolerancji, otrzymują lenalidomid w monoterapii, według schematu: 10 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28- dniowych cykli do progresji choroby.

- *Etapy zmniejszania dawki*

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

^a Jeśli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) i utrzymać poziom dawki lenalidomidu.

- *Trombocytopenia*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Pierwsze zmniejszenie do $< 25 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu

Powrót do $\geq 25 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem i melfalanem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 30 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu
Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę

- *Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) - neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Pierwsze zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę

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

- Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym pacjentów po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplantation*, ASCT)

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 liczba bezwzględna neutrofili (ANC) wynosi jest mniejsza niż $1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi jest mniejsza niż $75 \times 10^9/l$.

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
<u>Poziom dawki-1</u>	<u>5 mg</u>	<u>10 mg</u>
<u>Poziom dawki-2</u>	<u>5 mg (dni 1-21 co 28 dni)</u>	<u>5 mg</u>
<u>Poziom dawki-3</u>	<u>Nie dotyczy</u>	<u>5 mg (dni 1-21 co 28 dni)</u>
	<u>Nie podawać dawki mniejszej niż 5 mg (dni 1-21 co 28 dni)</u>	

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

- *Trombocytopenia*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie do $< 30 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu
Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Ponowne zmniejszenie poniżej $30 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu
Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania raz na dobę

• *Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) - neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę

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

Szpiczak mnogi u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia

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

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach od 1. do 4. co 28 dni.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie określić dawkę deksametazonu, biorąc pod uwagę stan pacjenta i nasilenie choroby.

• *Etapy zmniejszania dawki*

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

• *Trombocytopenia*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Pierwsze zmniejszenie do $< 30 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu
Powrót do $\geq 30 \times 10^9/L$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 30 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidu
Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawki mniejszej niż 5 mg raz na dobę.

• *Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) - neutropenia*

Jeśli ANC	Recommended course ^a
Pierwsze zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania

	(poziom dawki -1, -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawki mniejszej niż 5 mg raz na dobę.
--	--

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

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 $375 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ dożylnie (iv.) 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 zmniejszania dawki

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

Informacji na temat modyfikacji dawki z powodu działań toksycznych rytuksymabu należy szukać w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego.

- *Tromocytopenia*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie.
Pierwsze zmniejszenie do $< 50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
Powrót do $\geq 50 \times 10^9/L$	Wznowienie leczenia w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1).
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień.
Powrót 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.

- *Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) – neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Zmniejszy się do $< 1,0 \times 10^9/l$ na co najmniej 7 dni lub Zmniejszy się do $< 1,0 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub Zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień
Powróci do $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1)
W przypadku każdego następnego spadku poniżej $1,0 \times 10^9/l$ na co najmniej 7 dni lub spadku do $< 1,0 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub spadku do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień
Powróci do $\geq 1,0 \times 10^9/l$	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 G-CSF

Chłoniak grudkowy (FL)

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

Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leczenie zapobiegające TLS (allopurynol, rasburykaza lub leki równoważne, zgodne z wytycznymi danej placówki) i odpowiednie nawodnienie (doustne) w ciągu pierwszego tygodnia pierwszego cyklu lub w dłuższym okresie, w zależności od wskazań klinicznych. W ramach monitorowania w kierunku TLS, u pacjentów należy wykonywać badania biochemiczne co tydzień w czasie pierwszego cyklu leczenia oraz w przypadku wskazań klinicznych.

Leczenie lenalidomidem można kontynuować (utrzymując dawkę) u pacjentów z laboratoryjnymi cechami TLS lub TLS objawowym stopnia 1. Można też, w zależności od uznania lekarza, zmniejszyć dawkę o jeden poziom i kontynuować podawanie lenalidomidu. Należy stosować intensywne nawadnianie dożylne i odpowiednie leczenie farmakologiczne zgodnie z miejscowym standardem

postępowania do czasu wyrównania zaburzeń elektrolitowych. W celu złagodzenia hiperurykემii konieczne może być leczenie z zastosowaniem rasburykazy. Hospitalizacja pacjenta zależy od uznania lekarza.

U pacjentów z TLS objawowym stopnia 2-4 należy przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać panel badań biochemicznych co tydzień lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy stosować intensywne nawadnianie dożylne i odpowiednie leczenie farmakologiczne zgodnie z miejscowym standardem postępowania do czasu wyrównania zaburzeń elektrolitowych.

Leczenie rasburykazą 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” (ang. TFR - tumour flare reaction)

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 reakcji typu „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 przypadku innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie zostało uznane za związane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w mniejszej dawce tylko po ustąpieniu objawów toksyczności do 2. stopnia i poniżej, według uznania lekarza.

Przy wystąpieniu 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 złuszczonej lub związanej z powstawaniem pęcherzy albo w razie podejrzenia zespołu Stevensa- Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), i nie należy wznowiać leczenia, po ustąpieniu tych reakcji.

Szczególne grupy pacjentów

- Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Lenalidomide Grindeks nie należy stosować u dzieci i młodzieży od urodzenia 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 stosowano w ramach badań klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 91 lat, u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w wieku do 95 lat (patrz punkt 5.1).

Ze względu na większe prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki i kontrolować czynność nerek.

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepienia

Stan pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych należy dokładnie ocenić przed podjęciem decyzji o leczeniu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, dawką początkową deksametazonu jest 20 mg raz na 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 w wieku 75 lat i starszych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali lenalidomid, częściej występowały ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia.

W porównaniu z młodszymi pacjentami, pacjenci w wieku powyżej 75 lat z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim gorzej tolerowali leczenie skojarzone lenalidomidem. W grupie tej więcej pacjentów przerwało leczenie z powodu nietolerancji (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia oraz ciężkie działania niepożądane) niż w grupie pacjentów w wieku poniżej 75 lat.

Szpiczak mnogi: pacjenci, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia

Odsetek pacjentów w wieku 65 lat lub starszych ze szpiczakiem mnogim 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.

Zespoły mielodysplastyczne

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

Chłoniak grudkowy

U pacjentów z chłoniakami grudkowymi 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 lub chłoniakiem grudkowym dostosowanie dawki nie jest konieczne.

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek zaleca się niżej przedstawione dostosowanie dawki początkowej oraz dawki stosowanej w trakcie leczenia.

Nie ma doświadczenia z badań klinicznych III fazy u pacjentów z krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min, konieczne dializy).

Szpiczak mnogi

Czynność nerek (CL _{cr})	Dostosowanie dawki
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ≤ CL _{cr} < 50 ml/min)	10 mg raz na dobę ¹
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CL _{cr} < 30 ml/min, bez konieczności dializy)	7,5 mg raz na dobę ² 15 mg co drugi dzień

Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) (CL _{cr} < 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, gdzie dostępny jest produkt w kapsułkach o mocy 7,5 mg.

Zespoły mielodysplastyczne

Czynność nerek (CL _{cr})	Dostosowanie dawki	
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ≤ CL _{cr} < 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)
	Dawka na poziomie -2*	2,5 mg co drugi dzień (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CL _{cr} < 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)
	Dawka na poziomie -2*	2,5 mg dwa razy w tygodniu (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) (CL _{cr} < 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)
	Dawka na poziomie -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 grudkowy

Czynność nerek (klirens kreatyniny, CL _{cr})	Modyfikacja dawki (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ≤ CL _{cr} < 60 ml/min)	10 mg raz na dobę ^{1,2}
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CL _{cr} < 30 ml/min, pacjent nie wymaga dializ)	5 mg raz na dobę.
Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) (CL _{cr} < 30 ml/min, pacjent wymaga dializ)	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 W przypadku pacjentów przyjmujących dawkę początkową 10 mg, w przypadku zmniejszania dawki w celu opanowania neutropenii lub trombocytopenii stopnia 3 lub 4 lub innych działań toksycznych stopnia 3 lub 4 uznanych za związane z lenalidomidem, nie stosować dawki mniejszej niż 5 mg co drugi dzień lub 2,5 mg raz na dobę.

Po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem dalsza modyfikacja dawki 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 stosowania

Podanie doustne.

Lenalidomide Grindeks w kapsułkach należy przyjmować doustnie, mniej więcej o tej samej porze w wyznaczonych dniach. Kapsułek nie należy otwierać, łamać ani żuć. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, zarówno z jedzeniem jak i bez.

W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety w ciąży.
- Kobiety w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są wszystkie warunki Programu zapobiegania ciąży (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, powodującą ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małp wady wrodzone podobne do opisywanych po zastosowaniu talidomidu (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, które nie mogą zajść w ciążę

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

- Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok (brak menstruacji na skutek leczenia przeciwnowotworowego lub w okresie 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 się do wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji
- Pacjentka została poinformowana i zrozumiała potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę
- Pacjentka rozumie konieczność rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu lenalidomidu poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego
- Pacjentka rozumie konieczność i zgadza się na wykonywanie testu ciążowego przynajmniej co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów
- Pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i konieczność podjęcia niezbędnych środków ostrożności związanych ze stosowaniem lenalidomidu.

W przypadku mężczyzn przyjmujących lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że w trakcie leczenia lenalidomid jest obecny w ludzkim nasieniu w skrajnie małym stężeniu oraz, że jest niewykrywalny w ludzkim nasieniu po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne 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 produkt Lenalidomide Grindeks lub w krótkim czasie po zaprzestaniu stosowania produktu Lenalidomide Grindeks, 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 przepisujący produkt musi upewnić się, że:

- Pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego poziomu zrozumienia
- Pacjentka wyraziła zgodę na powyższe 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 i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem, nawet w przypadku przerwy w stosowaniu produktu leczniczego, chyba że pacjentka zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej, potwierdzanej co miesiąc abstynencji seksualnej. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika służby zdrowia w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- Implant
- Wewnątrzmaciczny system hormonalny (IUS) uwalniający lewonorgestrel
- Octan medroksyprogesteronu w postaci depot
- Sterylizacja przez podwiązanie jajowodów

- Współżycie seksualne tylko z partnerem po wazektomii; skuteczność wazektomii musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami nasienia
- Tabletki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących lenalidomid w terapii skojarzonej i w mniejszym stopniu u otrzymujących lenalidomid w monoterapii pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka, nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkt 4.5). Jeśli pacjentka stosuje obecnie złożone 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 złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Stosowanie implantów i systemów wewnątrzmacicznych uwalniających lewonorgestrel wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia w trakcie ich umieszczania oraz z nieregularnym krwawieniem z pochwy. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie antybiotyków, zwłaszcza u pacjentek z neutropenią.

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

Testy ciążowe

Zgodnie z miejscową praktyką, u kobiet mogących zajść w ciążę konieczne jest wykonanie pod nadzorem lekarza testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml, jak opisano poniżej.

Wymóg ten obejmuje również kobiety mogące zajść w ciążę, które zachowują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. Najlepiej, jeśli test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku z apteki odbywa się w tym samym dniu. Lenalidomid powinien zostać wydany kobiecie mogącej zajść w ciążę w ciągu 7 dni od jego przepisania.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja i zakończenie leczenia

Test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza należy powtarzać przynajmniej co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia. Wyjątek stanowią przypadki potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której przepisano lek, lub 3 dni przed wizytą u lekarza przepisującego lek.

Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego 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) oraz 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 dotyczące przepisywania i wydawania leku

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu przekazuje pracownikom ochrony zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące spodziewanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia oraz wskazówki na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Osoba przepisująca lek musi poinformować pacjenta o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym i o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w Programie Zapobiegania Ciążы oraz przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i/lub równoważne narzędzie, według ustaleń z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi. W porozumieniu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi wdrożono Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmujący stosowanie kart pacjenta i/lub równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania informacji związanych ze wskazaniem, mający na celu dokładne monitorowanie zastosowania produktu leczniczego poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej wystawienie recepty i wydanie produktu leczniczego powinno mieć miejsce w tym samym dniu. Wydanie produktu leczniczego kobietom mogącym zajść w ciążę powinno nastąpić w ciągu 7 dni od wystawienia recepty, po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego wykonanego pod nadzorem medycznym. Kobietom mogącym zajść 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 zawał mięśnia sercowego, zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia skojarzonego lenalidomidem z deksametazonem. Należy uważnie monitorować pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka, w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy, i podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich możliwych do modyfikacji czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia).

Epizody zakrzepowo-zatorowe żył i tętnic

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczenie skojarzone lenalidomidem z deksametazonem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej). W mniejszym stopniu ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej dotyczy leczenia skojarzonego lenalidomidem z melfalanem i prednizonem.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszcza leczenie lenalidomidem w monoterapii wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w leczeniu skojarzonym (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego i epizodów naczyniowo-mózgowych). Obserwowano mniejsze ryzyko w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic było mniejsze u pacjentów otrzymujących lenalidomid w monoterapii niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu.

Pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy, należy uważnie monitorować. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, które można zmodyfikować (np. palenie tytoniu, 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. Dlatego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid z deksametazonem należy ostrożnie stosować czynniki wpływające na

erytropoezę lub inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza. Przy stężeniu hemoglobiny powyżej 12 g/dl, należy zaprzestać leczenie czynnikami wpływającymi na erytropoezę.

Pacjentom i lekarzom zaleca się zwrócenie szczególnej uwagi na przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjentów należy poinformować o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku zaobserwowania takich objawów, jak duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk ręki lub nogi. 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.

Jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, konieczne jest przerwanie leczenia i wdrożenie standardowej terapii przeciwzakrzepowej. Po ustabilizowaniu pacjenta w terapii przeciwzakrzepowej i opanowaniu wszelkich objawów choroby zakrzepowo-zatorowej, można wznowić leczenie lenalidomidem stosując pierwotną dawkę, zależnie od oceny potencjalnych korzyści i ryzyka. Podczas leczenia lenalidomidem pacjent 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

Do głównych działań toksycznych ograniczającymi dawkę lenalidomidu należą 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 płaszcza 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 1. cyklu (trwającego 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 jego 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 krwawienia 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 lenalidomid w leczeniu podtrzymującym

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. Druga analiza wykazała 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 NDMM 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 przeszczepu

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: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z niższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (8,5% w grupach Rd [leczenie ciągle] 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: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

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 wyższą 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 płaszczu
Stosowanie lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczu 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 wpływających na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy na początku i podczas leczenia.

Neuropatia obwodowa

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, który może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. Nie obserwowano zwiększonej częstości 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 rozpoznany 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. *Tumour Lysis Syndrome*, TLS). Odnotowano przypadki TLS i reakcje typu „tumour flare” (ang. *Tumour Flare Reaction*, TFR), 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 płaszczka

Zaleca się ściśle monitorowanie i przeprowadzenie dokładnej oceny w kierunku TFR. Pacjenci z wysokim wskaźnikiem prognostycznym dla chłoniaka z komórek płaszczka (ang. *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*, MIPI) 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. TFR może naśladować progresję choroby. U pacjentów, u których wystąpiła 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 dokładnej 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 oprócz cotygodniowego wykonywania badań biochemicznych powinni otrzymywać leczenie profilaktyczne TLS w ciągu pierwszego cyklu lub dłużej, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Rozmiar guza

- Chłoniak z komórek płaszczka

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 leczenie 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%) (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 udzielić pacjentom porady w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów tych reakcji oraz poinformować ich 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 po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, 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 pierwotne nowotwory

W badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano zwiększenie częstości drugich pierwotnych nowotworów (ang. *second primary malignancies*, SPM) (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 z udziałem niekwalifikujących się do przeszczepienia pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim obserwowano 4,9-krotne zwiększenie częstości występowania hematologicznych SPM (przypadki ostrej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych) u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem do progresji (1,75 na 100 osobolat) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi melfalan w skojarzeniu z prednizonem (0,36 na 100 osobolat).

Obserwowano 2,12-krotne zwiększenie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów 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 rozpoznany 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 pierwotnych nowotworów związane z lenalidomidem jest istotne również w odniesieniu do NDMM po przeszczepieniu komórek macierzystych. Mimo że ryzyko to nie zostało jeszcze w pełni poznane, należy je brać pod uwagę, rozważając i stosując produkt Lenalidomide Grindeks w takim przypadku.

Częstość występowania nowotworów hematologicznych, głównie ostrej białaczki szpikowej (ang. *Acute Myeloid Leukemia*, AML), zespołów mielodysplastycznych (ang. *myelodysplastic*, 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 pierwotne nowotwory 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/opornymi na leczenie indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (ang. *indolent non-Hodgkin lymphoma*, iNHL), w którym uczestniczyli także pacjenci z chłoniakami grudkowymi, nie zaobserwowano podwyższonego ryzyka wystąpienia SPM w grupie otrzymującej leczenie skojarzone lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą otrzymującą schemat placebo/rytuksymab. Hematologiczne SPM w postaci AML wystąpiły z częstością 0,29 na 100 osobolat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone lenalidomid/rytuksymab i 0,29 na 100 osobolat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab. Częstość występowania hematologicznych i litych SPM (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry, ang. *non-melanoma skin cancers*, NMSC) wynosiła 0,87 na 100 osobolat w grupie otrzymującej leczenie skojarzone lenalidomid/rytuksymab i 1,17 na 100 osobolat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab, przy czym mediana czasu obserwacji wynosiła 30,59 miesiąca (zakres: 0,6-50,9 miesiąca).

Przypadki NMSC stanowią zidentyfikowane 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 badań czynności wątroby, zwykle bezobjawowych i ustępujących po przerwaniu leczenia. Po powrocie parametrów do wartości początkowych, można rozważyć leczenie mniejszą dawką.

Lenalidomid jest wydalany przez nerki. Istotne jest dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w celu uniknięcia nadmiernego zwiększenia stężenia leku we krwi, gdyż może to zwiększyć ryzyko hematologicznych działań niepożądanych lub hepatotoksyczności. Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów z przebyłym lub obecnie istniejącym wirusowym zakażeniem wątroby albo 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 podatni na zakażenia, w tym zapalenie płuc. Większą częstość zakażeń obserwowano po zastosowaniu lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z NDMM niekwalifikujących się do przeszczepienia w porównaniu z leczeniem melfalanem, prednizonem i talidomidem (MPT) oraz u pacjentów z NDMM po ASCT, otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem w porównaniu z placebo. Zakażenia ≥ 3 . stopnia występowały przy neutropenii u mniej niż 1/3 pacjentów. Pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy uważnie monitorować. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zakażenia (np. kaszel, gorączka, itd.), co pozwoli na wczesne podjęcie leczenia i złagodzenie choroby.

Reaktywacja zakażenia wirusowego

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

Niektóre przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego zakończyły 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 i 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 choroba postępowała do ostrej niewydolności wątroby, powodując przerwanie leczenia lenalidomidem i wprowadzenie odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. Przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. U pacjentów potwierdzonym zakażeniem HBV zaleca się konsultację z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować ostrożność podczas stosowania lenalidomidu u pacjentów z wcześniejszym zakażeniem HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. U tych pacjentów należy przez cały okres leczenia uważnie kontrolować, czy nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy aktywnego zakażenia HBV.

Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa

W przypadku stosowania lenalidomidu opisywano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), w tym przypadki śmiertelne. PML opisywano od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem.

Przypadki te opisywano zwykle u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmowali deksametazon lub byli wcześniej poddawani chemioterapii immunosupresyjnej. Lekarz powinien monitorować pacjenta w regularnych odstępach czasu i brać pod uwagę PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi, zaburzeniami poznawczymi lub zaburzeniami zachowania. Pacjentów należy ponadto pouczyć o konieczności poinformowania swojego partnera / swojej partnerki lub opiekuna/opiekunki o stosowanym leczeniu, gdyż mogą oni/one zauważać objawy, których pacjent nie jest świadom.

Diagnostyka w kierunku PML opiera się na badaniu neurologicznym, badaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego oraz badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku DNA wirusa JC (JCV) metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) albo biopsji mózgu z badaniem w kierunku JCV. Ujemny wynik badania PCR w kierunku JCV nie wyklucza obecności PML. W przypadku niemożności ustalenia innego rozpoznania należy przeprowadzić dodatkową obserwację i diagnostykę.

W przypadku podejrzenia PML dalsze podawanie produktu leczniczego należy wstrzymać do wykluczenia PML. Jeśli rozpoznanie PML zostanie potwierdzone, lenalidomid należy na stałe odstawić

- Pacjenci z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim

Częstość występowania przypadków nietolerancji (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, ciężkie działania niepożądane, przerwanie leczenia) była większa wśród pacjentów w wieku > 75 lat, ze szpiczakiem III stopnia, zgodnie z międzynarodowym systemem stopniowania, ISS, sprawnością w skali ECOG ≥ 2 lub klirensem kreatyniny < 60 ml/min, otrzymujących lenalidomid 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 punkty 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.

Nietolerancja laktozy

Produkt Lenalidomide Grindeks zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”

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 transportery. 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 nie wpływało na farmakokinetykę pojedynczej dawki R- i S-warfaryny. Jednoczesne podanie warfaryny w pojedynczej dawce 25 mg nie wpływało na farmakokinetykę lenalidomidu. Jednak nie wiadomo, 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 digoksyny w osoczu (pojedyncza dawka 0,5 mg) o 14% przy 90% CI (przedział ufności) [0,52%-28,2%]. Nie wiadomo, czy skutek będzie inny w praktyce klinicznej (większe dawki lenalidomidu i jednoczesne leczenie deksametazonem). Dlatego podczas leczenia lenalidomidem zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny.

Statyny

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia rabdomiolizy podczas jednoczesnego podawania statyn i lenalidomidu, które może mieć charakter po prostu addytywny. W pierwszych tygodniach leczenia uzasadniona jest wzmożona kontrola kliniczna i laboratoryjna.

Deksametazon

Jednoczesne 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 (P-gp)

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

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 teratogenego 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.

U ludzi lenalidomid w trakcie leczenia jest obecny w nasieniu w skrajnie małym stężeniu i staje się tam niewykrywalny po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne 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, powodującą ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone.

Lenalidomid wywoływał u małą wady rozwojowe podobne do opisywanych po zastosowaniu talidomidu (patrz punkt 5.3). Ponieważ możliwe jest teratogenne działanie lenalidomidu, jego stosowanie w okresie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lenalidomid przenika do mleka kobiecego. Z tego względu 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 ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania lenalidomidu zgłaszano występowanie takich objawów, jak zmęczenie, zawroty głowy, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i niewyraźne widzenie. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

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

Do określenia działań niepożądanych odnotowanych w badaniu CALGB 100104 zastosowano podejście zachowawcze. Działania niepożądane wymienione w tabeli 1 obejmowały zarówno zdarzenia po HDM/ASCT, jak i z okresu leczenia podtrzymującego. Druga analiza, w której zidentyfikowano zdarzenia występujące po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego wskazuje, że częstości podane w tabeli 1 mogą być większe niż faktycznie obserwowano podczas leczenia podtrzymującego. Działania niepożądane odnotowane w trakcie badania IFM 2005-02 obejmowały tylko okres leczenia podtrzymującego.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej ($\geq 5\%$) podczas terapii podtrzymującej lenalidomidem niż podczas stosowaniu placebo, były:

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

W badaniu IFM 2005-02 działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po zastosowaniu lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż po podaniu placebo, były: 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%) oraz gorączka (20,5%).

W badaniu CALGB 100104 działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po zastosowaniu lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż po podaniu placebo, były: neutropenia (79,0% [71,9% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego]), trombocytopenia (72,3% [61,6%]), biegunka (54,5% [46,4%]), wysypka (31,7% [25,0%]), zakażenie 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 przeszczepu

W badaniu SWOG S0777 następujące ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z dożylnym 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: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu

Ciężkimi działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej ($\geq 5\%$) podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu (Rd i Rd18) niż po podaniu melfalanu, prednizonu i talidomidu (MPT), były:

- Zapalenie płuc (9,8%)
- Niewydolność nerek (w tym postać ostra) (6,3%).

Działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po podaniu Rd lub Rd18 niż po podaniu MPT, były: biegunka (45,5%), zmęczenie (32,8%), ból pleców (32,0%), astenia (28,2%), bezsenność (27,6%), wysypka (24,3%), zmniejszony apetyt (23,1%), kaszel (22,7%), gorączka (21,4%) i skurcze mięśni (20,5%).

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid, a następnie leczenie podtrzymujące lenalidomidem (MPR+R) albo melfalan, prednizon i lenalidomid, a następnie placebo (MPR+p) niż u pacjentów otrzymujących melfalan i prednizon i placebo, a następnie placebo (MPp+p), były:

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

Działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po zastosowaniu schematu MPR+R lub MPR+p niż po zastosowaniu MPp+p, były: neutropenia (83,3%), niedokrwistość (70,7%), trombocytopenia (70,0%), leukopenia (38,8%), zaparcie (34,0%), biegunka (33,3%), wysypka (28,9%), gorączka (27,0%), obrzęki obwodowe (25,0%), kaszel (24,0%), zmniejszony apetyt (23,7%) i astenia (22,0%).

Szpiczak mnogi: pacjenci, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach III fazy 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymywało lenalidomid z deksametazonem, a 351 pacjentów otrzymywało placebo z deksametazonem.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po podaniu lenalidomidu z deksametazonem niż po podaniu placebo z deksametazonem, były:

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

Działaniami niepożądanymi, które w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 i MM-010) występowały częściej po podaniu lenalidomidu z deksametazonem niż po podaniu placebo z deksametazonem, były: 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 określono na podstawie danych łącznie od 286 pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, uczestniczących w jednym badaniu II fazy i jednym badaniu III fazy (patrz punkt 5.1). W badaniu II fazy wszystkich 148 pacjentów otrzymywało lenalidomid. W podwójnie zaślepionej części badania III fazy 69 pacjentów otrzymywało lenalidomid w dawce 5 mg, 69 pacjentów lenalidomid w dawce 10 mg, a 67 pacjentów placebo.

Większość działań niepożądanych występowała podczas pierwszych 16 tygodni leczenia lenalidomidem.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi, były:

- Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) (patrz punkt 4.4)
- Neutropenia 3. lub 4. stopnia, gorączka neutropeniczna oraz trombocytopenia 3. lub 4. stopnia (patrz punkt 4.4).

Najczęściej obserwowanymi w badaniu III fazy działaniami niepożądanymi, które występowały częściej w grupach otrzymujących lenalidomid niż w grupie kontrolnej, były: neutropenia (76,8%), trombocytopenia (46,4%), biegunka (34,8%), zaparcie (19,6%), nudności (19,6%), świąd (25,4%), wysypka (18,1%), zmęczenie (18,1%) i skurcze mięśni (16,7%).

Chłoniak z komórek płaszczka

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka określono na podstawie danych od 254 pacjentów biorących udział w randomizowanym, kontrolowanym badaniu II fazy MCL-002.

Ponadto do tabeli 4 włączono działania niepożądane z uzupełniającego badania MCL-001.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi, które w badaniu MCL-002 obserwowano częściej (różnica ≥ 2 punktów procentowych) w grupie otrzymującej lenalidomid niż w grupie kontrolnej, były:

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

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

W badaniu MCL-002 stwierdzono widoczne, ogólne zwiększenie liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza przed rozpoczęciem leczenia istnieje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów u pacjentów otrzymujących 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 przerwano leczenie u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid i u 1/28 (4%) pacjenta z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia w 1. cyklu u pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid były działania niepożądane 7/11 (64%).

Duży rozmiar guza zdefiniowano jako co najmniej 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 według schematu 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 schemat 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 przedstawiono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W poniższej tabeli działania niepożądane włączono do odpowiedniej kategorii zgodnie z największą częstością odnotowaną w którymkolwiek z głównych badań klinicznych.

Tabelaryczne podsumowanie działań, które wystąpiły podczas monoterapii szpiczaka mnogiego

W poniższej tabeli przedstawiono dane zebrane podczas badań u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po ASCT, otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym. Danych nie korygowano względem 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 zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc^{◇,a}, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie neutropeniczne, zapalenie oskrzeli[◇], grypa[◇], zapalenie żołądka i jelit[◇], zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nieżyt nosa <u>Często</u> Zakażenie[◇], zakażenie układu moczowego^{◇,*}, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc^{◇,a}, zakażenie neutropeniczne <u>Często</u> Posocznica^{◇,b}, bakteriemia, zakażenie płuc[◇], bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli[◇], grypa[◇], zapalenie żołądka i jelit[◇], zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i>[◇], zakażenie[◇]

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
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 ^{^,◊} , niedokrwistość, leukopenia [◊] , limfopenia	<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^,◊} , gorączka neutropeniczna ^{^,◊} , trombocytopenia ^{^,◊} , niedokrwistość, 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> Parestezje <u>Często</u> Neuropatia obwodowa °	<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 [◊] , nieżyt nosa	<u>Często</u> Duszność [◊]
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka, zaparcie, 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 czynności wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynności 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, bóle mięśniowo-szkieletowe	

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia, gorączka	<u>Często</u> Zmęczenie, astenia

◇ Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w trakcie badań klinicznych u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych

* Dotyczy tylko ciężkich polekowych działań niepożądanych.

^ Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” w punkcie 4.8

a Złożony termin „zapalenie płuc” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie płuc płatowe, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Klebsiella pneumoniae*, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella pneumophila*, mykoplazmowe zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, zaburzenia dotyczące płuc, zapalenie płuc

b Złożony termin „posocznica” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): posocznica bakteryjna, posocznica pneumokokowa, wstrząs septyczny, posocznica gronkowcowa

c Złożony termin „neuropatia obwodowa” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, polineuropatia.

d Złożony termin „zakrzepica żył głębokich” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): zakrzepica żył głębokich, zakrzepica, zakrzepica żylna.

Tabelaryczne zestawienie dla terapii skojarzonej w szpiczaku mnogim

W poniższej tabeli przedstawiono dane zebrane podczas badań klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących leczenie skojarzone. 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 zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem lub melfalanem i prednizonem

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

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
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> Nadwrażliwość [^]	
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia ^{◇,◇◇} , hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia [◇] , hiponatremia [◇] , odwodnienie ^{◇◇} , zmniejszenie apetytu ^{◇◇} , zmniejszenie masy ciała <u>Często</u> Hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia ⁺	<u>Często</u> Hipokaliemia ^{◇,◇◇} , hiperglikemia, hipokalcemia [◇] , cukrzyca [◇] , hipofosfatemia, hiponatremia [◇] , hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie ^{◇◇} , zmniejszenie apetytu ^{◇◇} , zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	<u>Bardzo często</u> Depresja, bezsenność <u>Niezbyt często</u> Utrata libido	<u>Często</u> Depresja, bezsenność

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe^{∅∅}, parestezja, zawroty głowy^{∅∅}, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia^{∅∅}, neuralgia, dyzestezja	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe^{∅∅} <u>Często</u> Epizody mózgowo-naczyniowe[∅], zawroty głowy^{∅∅}, omdlenie^{∅∅}, neuralgia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy[^], przemijający napad niedokrwieny, udar niedokrwieny
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> Zaćma, niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość wzroku	<u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Utrata wzroku
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Głuchota (w tym niedosłuch), szum w uszach	
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków^{∅,∅∅}, bradykardia <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu serca, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (w tym ostry)^{^,∅}, migotanie przedsionków^{∅,∅∅}, zastoinowa niewydolność serca[∅], tachykardia, niewydolność serca^{∅,∅∅}, niedokrwienie mięśnia sercowego[∅]
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej[^], głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowości płucnej^{^,∅,∅∅}, niedociśnienie tętnicze^{∅∅} <u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze, wybroczyny[^]	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej[^], głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowości płucnej^{^,∅,∅∅} <u>Często</u> Zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze^{∅∅}, nadciśnienie tętnicze <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	<u>Bardzo często</u> Duszność^{∅,∅∅}, krwawienie z nosa[^], kaszel	<u>Często</u>

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
piersiowej i śródpiersia	<u>Często</u> Zaburzenia głosu	Ostre wyczerpanie oddechowe [◊] , duszność ^{◊,◊◊} , ból opłucnowy ^{◊◊} , hipoksja ^{◊◊}
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka ^{◊,◊◊} , zaparcie [◊] , ból brzucha [◊] , nudności, wymioty ^{◊◊} , niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodu trawiennego i krwawienie z dziąseł) ^{^,◊◊} , zaburzenia połykania <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	<u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego ^{^,◊,◊◊} , niedrożność jelita cienkiego ^{◊◊} , biegunka ^{◊◊} , zaparcie [◊] , ból brzucha ^{◊◊} , nudności, wymioty ^{◊◊}
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo często</u> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej <u>Często</u> Uszkodzenie komórek wątroby ^{◊◊} , nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby [◊] , hiperbilirubinemia <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby [^]	<u>Często</u> Zastój żółci [◊] , hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby ^{◊◊} , zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby [◊] <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby [^]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki ^{◊◊} , świąd <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierne pocenie się, suchość skóry, nadmierna pigmentacja skóry, wyprysk, rumień <u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi ^{◊◊} , odbarwienie skóry, reakcja fotowrażliwości	<u>Często</u> Wysypki ^{◊◊} <u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi ^{◊◊}

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Oslabienie mięśni ^{◇◇} , kurcze mięśni, bóle kostne [◇] , dyskomfort oraz bóle mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (w tym ból pleców ^{◇,◇◇}), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów [◇] <u>Często</u> Obrzęk stawów	<u>Często</u> Oslabienie mięśni ^{◇◇} , bóle kostne [◇] , dyskomfort oraz bóle mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (w tym ból pleców ^{◇,◇◇}) <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Bardzo często</u> Niewydolność nerek (w tym postać ostra) ^{◇, ◇◇} <u>Często</u> Krwiomocz [^] , zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego	<u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> Zaburzenia wzwodu	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie ^{◇,◇◇} , obrzęk (w tym obrzęki obwodowe), gorączka ^{◇,◇◇} , astenia, objawy grypopodobne (w tym gorączka, kaszel, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból głowy i dreszcze) <u>Często</u> Ból w klatce piersiowej ^{◇,◇◇} , letarg	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie ^{◇,◇◇} <u>Często</u> Obrzęk obwodowy, orączka ^{◇,◇◇} , astenia
Badania diagnostyczne	<u>Bardzo często</u> Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi <u>Często</u> Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> Upadki, stłuczenie [^]	

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

^ Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” w punkcie 4.8.

◇ Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w trakcie badań klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem

+ Dotyczy tylko ciężkich polekowych działań niepożądanych.

* Przypadki raka płaskonabłonkowego skóry zgłaszano w badaniach klinicznych u wcześniej leczonych pacjentów ze szpiczakiem podczas stosowania lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu z kontrolami

** Przypadki raka płaskonabłonkowego skóry zgłaszano w badaniach klinicznych u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem podczas stosowania lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu z kontrolami

Tabelaryczne podsumowanie dla monoterapii

Poniższe tabele przedstawiają dane pochodzące z głównych badań, w których stosowano lenalidomid w monoterapii zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka z komórek płaszczka.

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

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne) [◇]	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc [◇] <u>Często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym 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> Zmniejszenie apetytu <u>Często</u> Przeładowanie żelazem, zmniejszenie masy ciała	<u>Często</u> Hiperglikemia [◇] , zmniejszenie apetytu
Zaburzenia psychiczne		<u>Często</u> Zmiany nastroju ^{◇,~}
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Zawroty głowy, ból głowy <u>Często</u> Parestezje	
Zaburzenia serca		<u>Często</u> Ostry zawał mięśnia sercowego ^{^,◇} , migotanie przedsionków [◇] , niewydolność serca [◇]

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / częstość
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze, krwihak	<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 [^]	
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka [◇] , ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu), 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 czynności wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki, suchość skóry, świąd	<u>Często</u> Wysypki, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym ból pleców [◇] i ból kończyn), 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, obrzęki obwodowe, objawy grypopodobne (w tym gorączka, kaszel, zapalenie gardła, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból głowy)	<u>Często</u> Gorączka
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		<u>Często</u> Upadki

[^] Patrz "Opis wybranych działań niepożądanych" w punkcie 4.8.

[◇] Działania niepożądane zgłaszano jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych.

~Zmiany nastroju zgłaszano jako częste ciężkie działanie niepożądane w badaniu III fazy dotyczącym zespołów mielodysplastycznych; nie odnotowano działania stopnia 3. lub 4.

Zastosowany algorytm włączenia do ChPL: wszystkie działania niepożądane wychwycone przez algorytm dla badania III fazy zostają włączone do ChPL dla UE. W odniesieniu do tych działań niepożądanych podjęto dodatkowe sprawdzenie częstości z zastosowaniem algorytmu dla badania II fazy. Jeśli częstość danego działania w badaniu II fazy była większa niż w badaniu III fazy, działanie to włączano do ChPL dla UE i przypisywano mu częstość, z jaką było zgłaszane w badaniu II fazy.

Algorytm zastosowany dla zespołów mielodysplastycznych:

- o Badanie III fazy dotyczące zespołów mielodysplastycznych (w podwójnie zaślepiionej populacji, różnica między lenalidomidem w dawce 5 mg /10 mg a placebo według początkowego schematu dawkowania, występująca u co najmniej 2 osób)
 - o Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie otrzymującej lenalidomid i $\geq 2\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą placebo.

- Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4 u 1% uczestników otrzymujących lenalidomid i $\geq 1\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą placebo.
- Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane u 1% osób otrzymujących lenalidomid i $\geq 1\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą placebo.
- Badanie II fazy dotyczące zespołów mielodysplastycznych
 - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie lenalidomidu.
 - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4 występujące z częstością 1% w grupie lenalidomidu.
 - Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane występujące z częstością 1% w grupie lenalidomidu.

Tabela 4. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, leczonych lenalidomidem

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane / Częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne) [◇] , zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc [◇] <u>Często</u> Zapalenie zatok	<u>Często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne) [◇] , zapalenie płuc [◇]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Często</u> Reakcja typu „ <i>tumour flare</i> ”	<u>Często</u> Reakcja typu „ <i>tumour flare</i> ”, rak płaskonabłonkowy 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> Zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, hipokaliemia <u>Często</u> Odwodnienie [◇]	<u>Często</u> Odwodnienie [◇] , hiponatremia, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> Bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Często</u> Zaburzenia smaku, ból głowy, neuropatia obwodowa	<u>Często</u> Obwodowa neuropatia czuciowa, letarg

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane / Częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca		<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (w tym ostry) ^{^,◇} , niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Niedociśnienie tętnicze [◇]	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich [◇] , zator płucny ^{^,◇} , niedociśnienie tętnicze [◇]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność [◇]	<u>Często</u> Duszność [◇]
Zaburzenia 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> Nocne poty, suchość skóry	<u>Często</u> Wysypki
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Skurcze mięśni, ból pleców <u>Często</u> Ból stawów, ból kończyn, osłabienie mięśni [◇]	<u>Często</u> Ból pleców, osłabienie mięśni [◇] , ból stawów, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<u>Często</u> Niewydolność nerek [◇]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia [◇] , obrzęki obwodowe, objawy grypopodobne (w tym gorączka [◇] , kaszel) <u>Często</u> Dreszcze	<u>Często</u> Gorączka [◇] , astenia [◇] , zmęczenie

[^] Patrz "Opis wybranych działań niepożądanych" w punkcie 4.8.

[◇] Działania niepożądane zgłaszano jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących chłoniaka z komórek płaszczka. Dla chłoniaka z komórek płaszczka zastosowano algorytm:

- o Kontrolowane badanie II fazy dotyczące chłoniaka z komórek płaszczka
 - o Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące z częstością $\geq 5\%$ w grupie otrzymującej lenalidomid i $\geq 2\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą kontrolną.
 - o Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4. występujące u $\geq 1\%$ uczestników otrzymujących lenalidomid i $\geq 1\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą kontrolną.
 - o Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane występujące u $\geq 1\%$ osób otrzymujących lenalidomid i $\geq 1\%$ różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą kontrolną.
- o Jednoramienne badanie II fazy dotyczące chłoniaka z komórek płaszczka
 - o Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ uczestników.

- Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4. Występujące u ≥ 2 uczestników.
- Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane występujące u ≥ 2 uczestników.

Tabelaryczne zestawienie dla terapii skojarzonej chłoniaków grudkowych

Poniższa tabela zawiera dane zgromadzone w czasie kluczowych badań (NHL-007 i NHL-008) z zastosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z chłoniakami grudkowymi.

Tabela 5: Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakami grudkowymi otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem

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> 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” (TFR) [^] <u>Często</u> Rak kolczystokomórkowy skóry ^{◇, ^, +}	<u>Często</u> Rak podstawnokomórkowy ^{^, ◇}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^, ◇} , niedokrwistość [◇] , małopłytkowość [^] , leukopenia ^{**} limfopenia ^{***}	<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^, ◇} <u>Często</u> Niedokrwistość [◇] , małopłytkowość [^] , 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 [◇]	

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
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, zaparcia, nudności, wymioty, niestrawność <u>Często</u> Ból w nadbrzuszu, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w jamie ustnej	<u>Często</u> Ból brzucha [◊] , biegunka, zaparcia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypka*, świąd <u>Często</u> Suchość skóry, poty nocne, rumień	<u>Często</u> Wysypka*, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Skurcze mięśni, ból pleców, bóle stawów <u>Często</u> Ból kończyn, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, ból szyi	<u>Często</u> Osłabienie mięśni, ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg		<u>Często</u> Ostre uszkodzenie nerek [◊]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Gorączka, zmęczenie, astenia, obrzęki obwodowe <u>Często</u> Złe samopoczucie, dreszcze	<u>Często</u> Zmęczenie, astenia
Badania diagnostyczne	<u>Bardzo często</u> Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej <u>Często</u> Zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	

^ Patrz także: opisy wybranych działań niepożądanych w punkcie 4.8

Algorytm stosowany dla chłoniaków grudkowych:

Badanie fazy III z grupą kontrolną:

- o ADR (niepożądane działania leku, ang. *adverse drug reaction*) w badaniu NHL-007 – wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia u $\geq 5,0\%$ pacjentów w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab z częstością (%) o co najmniej $2,0\%$ wyższą w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu z grupą kontrolną (populacja do oceny bezpieczeństwa)
- o ADR stopnia 3./4. w badaniu NHL-007 – wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3./4. występujące w trakcie leczenia u co najmniej $1,0\%$ pacjentów w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab z częstością o co najmniej $1,0\%$ wyższą w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu z grupą kontrolną (populacja do oceny bezpieczeństwa)
- o Ciężkie ADR w badaniu NHL-007 – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia u co najmniej $1,0\%$ pacjentów w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab z częstością o co najmniej $1,0\%$ wyższą w grupie leczonej według schematu lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą kontrolną (populacja do oceny bezpieczeństwa)

Badanie z pojedynczą grupą badaną dotyczące FL – badanie fazy III:

- o ADR w badaniu NHL-008 – wszystkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia u $\geq 5,0\%$ pacjentów
- o ADR stopnia 3./4. w badaniu NHL-008 – wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3./4. występujące w trakcie leczenia zgłoszone u $\geq 1,0\%$ pacjentów
- o Ciężkie ADR w badaniu NHL-008 – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia zgłoszone u $\geq 1,0\%$ pacjentów

◇ Zdarzenia niepożądane zgłoszone jako ciężkie w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chłoniakami grudkowymi + 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 obniżenie liczby białych krwinek.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu zawierającego lenalidomid 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	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
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 układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna [^] <u>Częstość nieznana</u> Odrzucenie przeszczepionego narządu	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna [^]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Częstość nieznana</u> Nabyta hemofilia	
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

Klasyfikacja układów i narządów/ Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / Częstość
		<u>Częstość nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit		<u>Częstość nieznana</u> Zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego (w tym perforacja uchyłka, 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 cytolityczno/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 nekroliza naskórka^ <u>Częstość nieznana</u> Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)^

^ Patrz "Opis wybranych działań niepożądanych" w punkcie 4.8.

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, powodującą ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małp wady rozwojowe podobne do opisywanych po zastosowaniu talidomidu (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

- o Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący lenalidomid w leczeniu podtrzymującym

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).

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

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%).

- o Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem

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%).

- o Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

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%).

- o 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).

- o 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).

o Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszcza

U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza 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.

o Pacjenci z chłoniakiem grudkowym

Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w chłoniaku grudkowym wiąże się z większą częstością występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 50,7% w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab i 12,2% w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab). Wszystkie przypadki neutropenii 3. lub 4. stopnia ustępowały po przerwaniu podawania lenalidomidu, obniżeniu jego dawki i (lub) zastosowaniu leczenia wspomagającego czynnikami wzrostu. Ponadto rzadko obserwowano gorączkę neutropeniczną (2,7% wśród pacjentów leczonych według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab i 0,7% wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab).

Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem wiąże się także z wyższą częstością występowania małopłytkowości 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 1,4% w grupie leczonej według schematu skojarzonego 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 u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszcza, 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 pierwotne nowotwory

Drugie pierwotne nowotwory, obejmujące głównie podstawniokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry, występowały w porównaniu z grupami kontrolnymi w badaniach klinicznych u leczonych uprzednio lenalidomidem i deksametazonem pacjentów ze szpiczakiem.

Ostra białaczka szpikowa

o Szpiczak mnogi

W badaniach klinicznych obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z nowo rozpoznany 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 rozpoznany szpiczakiem mnogim, którzy przyjmowali lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, w porównaniu do pacjentów przyjmujących talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

o Zespoły mielodysplastyczne

Wyjściowe zmienne, w tym złożone zmiany cytogenetyczne i mutacje w obrębie genu TP53 wiążą się z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń, u których występuje delecja 5q (patrz punkt 4.4). Szacowane 2-letnie skumulowane ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8% w porównaniu z 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną oraz 38,6% u pacjentów ze złożonym kariotypem.

W analizie *post-hoc* wyników badania klinicznego dotyczącego stosowania lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, wskaźnik progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (AML) wyniósł 27,5% u pacjentów, którzy uzyskali pozytywny wynik w teście IHC-p53 i 3,6% u pacjentów, którzy uzyskali ujemny wynik w teście IHC-p53 ($p=0,0038$). Spośród pacjentów z dodatnim wynikiem w teście IHC-p53 mniejszy wskaźnik progresji do ostrej białaczki szpikowej uzyskano u pacjentów, którzy uzyskali niezależność od przetoczeń (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 po zastosowaniu lenalidomidu jednocześnie ze statyną.

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Reakcja typu „tumour flare” (TFR) i zespół rozpadu guza

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

W badaniu NHL-007 reakcję TFR zgłoszono u 19/146 (13,0%) pacjentów w grupie leczonej według schematu skojarzonego lenalidomid/rytuksymab w porównaniu do 1/148 (0,7%) pacjentów w grupie

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

Zaburzenia żołądka i jelit

Podczas leczenia lenalidomidem zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Może ona 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301,

faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń 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 charakter hematologiczny. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki o działaniu immunosupresyjnym. ATC code: L04AX04.

Mechanizm działania

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio z cereblonem, składowej kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. *deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1*), kulinę 4 (CUL4) i 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, a następnie degradacji powodującej bezpośrednią cytotoksyczność i działanie immunomodulacyjne.

W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz komórek z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę limfocytów NK, T i NK T. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q. W MDS z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje aktywność nieprawidłowego klonu, nasilając apoptozę komórek z delecją 5q. Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu nasila cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell cytotoxicity*, ADCC) i bezpośrednią apoptozę komórek 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 oraz tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ i hamuje wytwarzanie prozapalnych cytokin (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu oceniano w sześciu badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, w dwóch badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, w jednym badaniu klinicznym fazy III i jednym badaniu klinicznym fazy II z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi oraz w jednym badaniu fazy III i jednym badaniu fazy IIb z udziałem pacjentów z iNHL, zgodnie z poniższym opisem.

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi

• Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym u pacjentów po ASCT

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach fazy III z podwójnie ślepą próbą w grupach równoległych: CALGB 100104 i IFM 2005-02.

CALGB 100104

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

W ciągu 90–100 dni po ASCT pacjentów przydzielono losowo 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 od 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli (zwiększana do 15 mg raz na dobę po 3 miesiącach, jeśli nie wystąpiła toksyczność ograniczająca dawkę). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania dotyczącym skuteczności był czas przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) od randomizacji do daty odnotowania progresji lub zgonu, zależnie od tego, co wystąpiło wcześniej. Badanie nie było zaprojektowane dla całkowitego czasu przeżycia, jako punktu końcowego. Randomizacji poddano łącznie 460 pacjentów: 231 otrzymywało lenalidomid i 229 otrzymywało 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 pacjentom z grupy placebo umożliwiono zmianę na leczenie lenalidomidem zanim nastąpiła progresja choroby.

Wyniki PFS w momencie odślepienia, po wcześniej zaplanowanej analizie okresowej i zastosowaniu punktu odcięcia w dniu 17 grudnia 2009 roku (okres obserwacji 15,5 miesiąca) wykazały zmniejszenie o 62% 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 [niemożliwy do określenia]) w grupie przyjmującej lenalidomid i 19,0 miesiące (95% CI 16,2; 25,6) w grupie placebo.

Korzyści w odniesieniu do PFS obserwowano zarówno w podgrupie pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą (CR), jak i podgrupie, w której nie uzyskano CR.

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

Tabela 7. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
PFS określony przez badacza		
Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI) ^b	56,9 (41,9; 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 PFS2, 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	
Całkowity czas przeżycia (OS)		
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	
Obserwacja		
Mediana ^f (min, max), 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 = całkowity czas przeżycia; PFS = czas przeżycia 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 na podstawie niestratyfikowanego testu log-rank dla różnic krzywych Kaplana-Meiera dla poszczególnych grup pacjentów.

e Eksploracyjny punkt końcowy (PFS2). Lenalidomidu otrzymywanego przez badanych z grupy placebo, którzy po odślepieniu badania przeszli na leczenie lenalidomidem przed progresją choroby, nie uznano za leczenie drugiego rzutu.

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

Zakończenie zbierania danych: 17 grudnia 2009 i 1 lutego 2016

IFM 2005-02

Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku < 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 stosowania lenalidomidu w leczeniu konsolidacyjnym (25 mg na dobę w dniach od 1. do 21. cyklu 28-dniowego) pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lenalidomid w leczeniu podtrzymującym lub do grupy placebo (dawka 10 mg raz na dobę w dniach od 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli zwiększana do 15 mg raz na dobę po 3 miesiącach, jeśli nie wystąpiła toksyczność). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS od randomizacji do daty progresji lub zgonu, zależnie od tego, co wystąpiło wcześniej. Badanie nie było zaprojektowane dla całkowitego czasu przeżycia, jako punktu końcowego. Randomizacji poddano łącznie 614 pacjentów: 307 do grupy otrzymującej lenalidomid i 307 do grupy placebo.

Zgodnie z zaleceniami komisji monitorującej dane badanie zostało odślepione po przekroczeniu progu dla wcześniej zaplanowanej analizy okresowej PFS. Po odślepieniu pacjenci otrzymujący placebo nie przeszli na leczenie lenalidomidem przed progresją choroby. W ramach zapobiegawczego środka

bezpieczeństwa, po zaobserwowaniu utraty równowagi SPM leczenie pacjentów w grupie otrzymującej lenalidomid przerwano (patrz punkt 4.4).

Wyniki PFS w momencie odśledzenia po wstępnie zaplanowanej analizie okresowej oraz w oparciu o dane zebrane do 7. lipca 2010 roku (okres obserwacji 31,4 miesiąca) wykazały zmniejszenie o 48% 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 i 22,8 miesiąca (95% CI 20,7; 27,4) w grupie placebo.

Korzyści w odniesieniu do 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 roku (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 i 58,4 miesiąca (95% CI 51,1; 65,0) w grupie placebo. Wskaźnik ryzyka 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 i 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 przeszczepu 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 przeszczepu, albo kwalifikują się do przeszczepu, 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 21-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 time, 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, max): 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 niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych

Bezpieczeństwo i skuteczność lenalidomidu oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym w 3 grupach pacjentów (MM-020) w wieku co najmniej 65 lat lub, w przypadku pacjentów w wieku poniżej 65 lat, niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych ze względu na brak zgody na przeszczepienie komórek macierzystych lub brak możliwości przeszczepienia 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]) z leczeniem melfalanem, prednizonem i talidomidem (MPT) przez okres nie dłuższy niż dwanaście 42-dniowych cykli (72 tygodnie). Pacjenci zostali przydzieleni losowo (1:1:1) do jednej z trzech grup. Poddano ich stratyfikacji ze względu na wiek (≤ 75 lat vs. > 75 lat), zaawansowanie choroby (szpiczak stopnia I i II vs. szpiczak stopnia III, zgodnie z ISS) oraz kraj.

Zgodnie z protokołem, pacjenci w grupach Rd i Rd18 przyjmowali lenalidomid w dawce 25 mg raz na dobę w dniach od 1. do 21. 28-dniowych cyklów. Deksametazon w dawce 40 mg podawano raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu. Początkową dawkę i schemat dawkowania w grupach Rd i Rd18 dostosowano do wieku oraz czynności nerek (patrz punkt 4.2). Pacjenci w wieku > 75 lat otrzymywali deksametazon w dawce 20 mg raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu. Wszyscy pacjenci w czasie badania otrzymali profilaktycznie leki przeciwzakrzepowe (heparyna małą cząsteczkową, warfaryna, heparyna, małe dawki kwasu acetylosalicylowego).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia bez progresji (PFS). Do badania włączono w sumie 1623 pacjentów, z których 535 przydzielono losowo do grupy Rd, 541 do grupy Rd18 oraz 547 do grupy MPT. Parametry demograficzne i charakterystyka początkowa stanu zdrowia były zrównoważone we wszystkich trzech grupach. Ogólnie, badani mieli zaawansowaną chorobę: wśród pacjentów 41% miało szpiczak mnogi stopnia III, 9% miało ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Mediana wieku we wszystkich trzech grupach wynosiła 73 lata.

Wyniki badania na podstawie uaktualnionej analizy na dzień 3. marca 2014 roku danych dotyczących PFS, PFS2 (czas przeżycia bez drugiej progresji) i OS u wszystkich pacjentów, którzy przeżyli (mediana czasu obserwacji 45,5 miesiąca), przedstawiono w tabeli 9:

Tabela 9. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS określony przez badacza – (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; 7,8)
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		
Ogólny czas przeżycia (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, max): 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 (CR)	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
Bardzo dobra odpowiedź częściowa (VGPR)	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
Odpowiedź częściowa (PR)	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Odpowiedź ogółem CR, VGPR lub PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
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 przeciwszpizakowe; CI = przedział ufności; d = deksametazon w małej dawce;

IMWG = ang. *International Myeloma Working Group*; IRAC = ang. *Independent Response Adjudication Committee*; M = melfalan; maks = wartość maksymalna; min = wartość minimalna; NE = niemożliwa do określenia; OS = całkowity czas przeżycia; P = prednizon; PFS = czas przeżycia bez progresji; PR = odpowiedź częściowa; R = lenalidomid; Rd = Rd podawane do udokumentowanej progresji choroby; Rd18 = Rd podawane przez ≤ 18 cykli leczenia; SE = błąd standardowy; T = talidomid; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa; 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).

Zakończenie zbierania danych 24 maja 2013.

^h Zakończenie zbierania danych 24 maja 2013.

- Lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, a następnie leczenie podtrzymujące u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lenalidomidu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, badaniu klinicznym fazy III z podwójnie ślepą próbą (MM-015) w trzech grupach badanych, z udziałem pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, ze stężeniem kreatyniny w surowicy < 2,5 mg/dl. W badaniu leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPR) oraz z leczeniem podtrzymującym lenalidomidem do progresji choroby lub bez takiego leczenia podtrzymującego porównywano z leczeniem melfalanem i prednizonem przez maksymalnie 9 cykli. Pacjentów przydzielono losowo (1:1:1) do jednej z trzech grup. Poddano ich stratyfikacji ze względu na wiek (≤ 75 lat vs. > 75 lat) oraz zaawansowanie choroby (szpiczak stopnia I i II vs. szpiczak stopnia III, zgodnie z ISS).

W badaniu tym oceniano leczenie skojarzone MPR (melfalan 0,18 mg/kg doustnie w dniach od 1. do 4. cyklu 28-dniowego; prednizon 2 mg/kg doustnie w dniach od 1. do 4. powtarzanych cykli 28-dniowych i lenalidomid 10 mg na dobę doustnie w dniach od 1. do 21. powtarzanych cykli 28-dniowych) w leczeniu indukującym, do 9 cykli. Pacjenci, którzy ukończyli 9 cykli leczenia lub którzy nie mogli ukończyć 9 cykli leczenia na skutek nietolerancji, przechodzili na leczenie podtrzymujące lenalidomidem zaczynając od 10 mg podawanych doustnie w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, do progresji choroby.

Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia bez progresji (PFS). Do badania włączono w sumie 459 pacjentów, z czego 152 pacjentów przydzielono losowo do grupy MPR+R, 153 pacjentów do grupy MPR+p, a 154 pacjentów do grupy MPp+p. Parametry demograficzne i 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 i MPR+p oraz 72 lata w grupie MPp+p.

Wyniki analizy PFS, PFS2 i OS przy odcięciu w kwietniu 2013 dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli (mediana czasu obserwacji 62,4 miesiąca) przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS określony przez badacza – (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		
Ogólny czas przeżycia (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, max): wszyscy pacjenci	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Współczynnik odpowiedzi dla szpiczaka n (%)			
Odpowiedź całkowita (CR)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Odpowiedź częściowa (PR)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Choroba stabilna (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Odpowiedź, której nie można ocenić (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Czas utrzymywania się odpowiedzi oceniony przez badacza (CR+PR) – (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; CR = odpowiedź całkowita; HR = stopa zagrożenia; NE = niemożliwa do określenia; M = melfalan; OS = ogólny czas przeżycia; p = placebo; P = prednizon; PD = choroba postępująca; PR = odpowiedź częściowa; R = lenalidomid; SD = choroba stabilna; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa

^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 (AMT) lub do zgonu wszystkich randomizowanych pacjentów.

Wspierające badania dotyczące nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy (ECOG E4A03) z udziałem 445 pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim; 222 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej lenalidomid z małymi dawkami deksametazonu, a 223 pacjentów do grupy otrzymującej lenalidomid i standardowe dawki deksametazonu. Pacjenci z grupy otrzymującej

lenalidomid i standardowe dawki deksametazonu otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg na dobę w dniach od 1. do 21. co 28 dni i deksametazon w dawce 40 mg na dobę w dniach od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. co 28 dni przez pierwsze cztery cykle. Pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej lenalidomid i małe dawki deksametazonu otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg na dobę w dniach od 1. do 21. co 28 dni oraz deksametazon w małej dawce 40 mg na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. co 28 dni. W grupie otrzymującej lenalidomid i małe dawki deksametazonu u 20 pacjentów (9,1%) co najmniej raz przerwano podawanie dawki w porównaniu z 65 pacjentami (29,3%) w grupie otrzymującej lenalidomid i standardowe dawki deksametazonu.

W analizie *post hoc* danych od pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim obserwowano mniejszą śmiertelność w grupie otrzymującej lenalidomid i małe dawki deksametazonu (6,8% [15/220]) niż w grupie otrzymującej lenalidomid ze standardowymi dawkami deksametazonu (19,3% [43/223]). Mediana czasu obserwacji wynosiła 72,3 tygodnia.

Jednak przy dłuższej obserwacji różnica w czasie przeżycia całkowitego na korzyść lenalidomidu z małymi dawkami deksametazonu ma tendencję do zmniejszania się.

Szpiczak mnogi u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu oceniano w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych fazy III z podwójnie ślepą próbą, w grupach równoległych (badanie MM-009 i MM-010) z zastosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z samym deksametazonem u leczonych uprzednio pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Wśród 353 pacjentów w badaniach MM-009 i MM-010, którzy otrzymywali lenalidomid z deksametazonem, 45,6% miało co najmniej 65 lat. Wśród 704 pacjentów ocenianych w badaniach MM-009 i MM-010 44,6% było w wieku co najmniej 65 lat.

W obu badaniach pacjenci z grupy lenalidomidu z deksametazonem (len/dex) przyjmowali doustnie 25 mg lenalidomidu raz na dobę w dniach od 1. do 21. i identyczną kapsułkę z placebo raz na dobę w dniach od 22. do 28. każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci z grupy placebo z deksametazonem (placebo/dex) przyjmowali 1 kapsułkę z placebo w dniach od 1. do 28. każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci obu grup otrzymywali doustnie 40 mg deksametazonu raz na dobę w dniach od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze cztery cykle. Po pierwszych czterech cyklach leczenia dawkę deksametazonu zmniejszono do 40 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 4. każdego 28-dniowego cyklu. W obu badaniach leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, a dostosowanie dawki było dozwolone na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach był czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP). Łącznie w ramach badania MM-009 oceniano dane od 353 pacjentów: 177 z grupy len/dex i 176 z grupy placebo/dex, zaś w badaniu MM-010 łącznie oceniano dane od 351 pacjentów: 176 z grupy len/dex i 175 z grupy placebo/dex.

W obu badaniach wyjściowa charakterystyka demograficzna i związana z chorobą w grupach len/dex i placebo/dex były podobne. Średnia wieku obu populacji pacjentów wynosiła 63 lata, a stosunek kobiet do mężczyzn był podobny. Stan czynnościowy według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) był porównywalny między grupami, podobnie jak liczba i rodzaj uprzednio stosowanych schematów leczenia.

Zaplanowane wcześniej analizy pośrednie w obu badaniach wykazały istotną statystycznie przewagę leczenia len/dex ($p < 0,00001$) nad samym deksametazonem w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego, TTP (mediana czasu obserwacji 98 tygodni). W obu badaniach częstość odpowiedzi całkowitej (CR) i odpowiedzi ogółem była istotnie większa w grupie len/dex niż w grupie placebo/dex. Wyniki tych analiz doprowadziły w konsekwencji do odświeżenia badań, aby umożliwić pacjentom w grupie placebo/dex otrzymywanie leczenia len/dex.

Przeprowadzono analizę danych dotyczących skuteczności z przedłużonego okresu obserwacji (mediana czasu obserwacji 130,7 tygodnia). W tabeli 11 podsumowano wyniki analiz dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

W tej zbiorczej analizie danych z przedłużonej obserwacji mediana TTP wyniosła 60,1 tygodnia (95% CI: 43,3; 73,1) u pacjentów leczonych len/dex (N=353) w porównaniu z 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 i 20,0 tygodni (95% CI: 16,1; 20,1) u pacjentów otrzymujących placebo/dex. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 44,0 tygodnie (min.: 0,1, maks.: 254,9) w grupie len/dex i 23,1 tygodnia (min.: 0,3, maks.: 238,1) w grupie placebo/dex. W obu badaniach istotnie większa pozostaje również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR)) i odpowiedzi ogółem (CR+PR) w grupie len/dex w porównaniu z grupą placebo/dex. Mediana przeżywalności ogółem w tej analizie zbiorczej obu badań wynosi 164,3 tygodnia (95% CI: 145,1; 192,6) u pacjentów leczonych len/dex w porównaniu z 136,4 tygodnia (95% CI: 113,1; 161,7) u pacjentów otrzymujących placebo/dex. Mimo że 170 z 351 pacjentów przydzielonych losowo 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 z grupą placebo/dex (HR = 0,833; 95% CI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

Tabela 11. Podsumowanie wyników analiz dotyczących skuteczności do chwili zakończenia zbierania danych (*cut-off date*) z okresu przedłużonej obserwacji – zbiorczo badania MM-009 i MM-010 (odpowiednio na dzień 23 lipca 2008 i 2 marca 2008)

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
Przeżycie ogólne 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],
Odpowiedź ogółem [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Odpowiedź całkowita [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	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. *intent-to-treat*, ITT) 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 zaślepiąca 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 zaślepiąca) 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 zaślepiącej 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 pierwszorzędnego 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. Znaczną lub niewielką odpowiedź cytogenetyczną 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 grudkowy

Badanie 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 wieloośrodkowym, 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 chemioimmunoterapię.

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. *body surface area*, BSA), przy czym wykorzystywano w nich rzeczywistą masę ciała pacjenta.

Parametry demograficzne oraz wyjściowa charakterystyka kliniczna były podobne w obu grupach leczenia.

Pierwszorzędnym celem badania była ocena skuteczności lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w porównaniu do schematu rytuksymab plus placebo u pacjentów z nawrotem/opornym FL stopnia 1, 2 lub 3a lub MZL.

Skuteczność ustalano na podstawie PFS jako pierwszorzędnego punktu końcowego.

Ocen dokonywał niezależny komitet oceny (ang. *independent review committee*, IRC)

z zastosowaniem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group*, IWG) z 2007 r., lecz bez oceny wyników pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*, PET).

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

Wyniki uzyskane w całej populacji, w tym u pacjentów z FL i MZL, wykazały, że w okresie obserwacji o medianie wynoszącej 28,3 miesiąca badanie spełniło swój pierwszorzędowy punkt końcowy PFS z ilorazem ryzyka (HR) (95% przedział ufności [CI]) wynoszącym 0,45 (0,33; 0,61),

wartość $p < 0,0001$. Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w populacji pacjentów chorujących na chłoniaki grudkowe przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności leczenia pacjentów chorujących na chłoniaki grudkowe – 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	
Odpowiedź obiektywna^d (CR + PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI ^f	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
Odpowiedź całkowita^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 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)
Przeżycie całkowite^{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 ilorazu 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 66,14 miesiąca zaobserwowano 19 zgonów w grupie R² i 38 zgony w grupie kontrolnej.

^f Dokładny przedział ufności dla rozkładu dwumianowego.

Chłoniak grudkowy u pacjentów opornych na rytuksymab

Badanie MAGNIFY – CC-5013-NHL-008

Do początkowego okresu leczenia obejmującego 12 cykli leczenia skojarzonego lenalidomid/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 przeciwszpczakowego. 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. *International Working Group Response Criteria*, IWGRC) z 1999 r. Celem drugorzędnym była ocena innych parametrów skuteczności, takich jak DoR.

Tabela 14: Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności (okres leczenia indukcyjnego) – badanie CC-5013-NHL-008

	Wszyscy pacjenci			Pacjenci z FL		
	Razem N=187 ^a	Oporni na leczenie rytuksymabem: Tak N=77	Oporni na leczenie rytuksymabem: Nie N=110	Razem 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 odpowieź	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% uczestników 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)
% uczestników 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 w tym badaniu jest populacja kwalifikująca się do oceny leczenia indukcyjnego (ang. *induction efficacy evaluable*, IEE).

^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 Parametry statystyczne 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 podtrzymującego lub dowolnego leczenia przeciwszpczakowego 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 dołączenia wyników mających zastosowanie do wszystkich podgrup populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów z dojrzałym limfocytom B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lenalidomid zawiera asymetryczny atom węgla, dlatego może występować w aktywnych optycznie formach S(-) i R(+). Lenalidomid wytwarzany jest jako mieszanina racemiczna. Lenalidomid jest zwykle lepiej rozpuszczalny w rozpuszczalnikach organicznych, ale największą rozpuszczalność wykazuje w 0,1 N buforze HCl.

Wchłanianie

Lenalidomid jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym na czczo zdrowym ochotnikom, a maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje po upływie 0,5 do 2 godzin po podaniu. U pacjentów i u zdrowych ochotników maksymalne stężenie (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) zwiększa się proporcjonalnie wraz ze zwiększeniem dawki. Wielokrotne dawkowanie nie powoduje znaczącej kumulacji produktu leczniczego. Względne stężenie w osoczu enancjomerów lenalidomidu S(-) i R(+) wynosi w przybliżeniu, odpowiednio 56% i 44%.

Jednoczesne spożycie bogatego w tłuszcze i wysokokalorycznego posiłku zmniejszało u zdrowych ochotników zakres wchłaniania, powodując zmniejszenie o około 20% wartości AUC oraz o 50% C_{max} w osoczu. Jednak w głównych badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego i zespołami mielodysplastycznymi, w których oszacowano skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu, był on podawany niezależnie od posiłku. Z tego względu lenalidomid można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, 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 ludzkim nasieniu (< 0,01% dawki) po podaniu 25 mg/dobę i jest niewykrywalny w niesieniu zdrowego mężczyzny po 3 dniach od zakończenia podawania mu substancji (patrz punkt 4.4).

Metabolizm i wydalanie

Wyniki badań *in vitro* metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest przekształcany przez enzymy układu cytochromu P450, co może oznaczać, że podawanie lenalidomidu z produktami leczniczymi, które hamują enzymy układu cytochromu P450, prawdopodobnie nie spowoduje lekových interakcji metabolicznych u ludzi. Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A lub UGT1A1. Z tego względu znaczące klinicznie interakcje w wyniku jednoczesnego stosowania lenalidomidu i produktów leczniczych będących substratami tych enzymów jest mało prawdopodobne.

Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie jest substratem dla białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP), transporterów MRP1, MRP2 lub MRP3 z rodziny białek oporności wielolekowej (ang. *multidrug resistance protein*, MRP), transporterów anionów organicznych OAT1 i OAT3 (ang. *organic anion transporters*, OAT), polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (ang. *organic anion transporting polypeptide 1B1*, OAT1B1), transporterów kationów organicznych (ang. *organic cation transporters*, OCT) OCT1 i OCT2, białka ekstruzji wielolekowej i toksyn MATE1 (ang. *multidrug and toxin extrusion protein*, MATE) oraz transporterów kationów organicznych z tzw. nowej rodziny (ang. *organic cation transporters novel*, OCTN) OCTN1 i OCTN2.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie hamuje aktywności pompy eksportującej sole kwasów żółciowych (ang. *bile salt export pump*, BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 i OCT2.

Większa część lenalidomidu wydalana jest z moczem. Udział wydalania nerkowego w całkowitym klirensie lenalidomidu u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi 90%; 4% substancji wydalana jest z kałem.

Lenalidomid jest słabo metabolizowany, gdyż 82% podanej dawki wydalone jest w postaci niezmienionej w moczu. Hydroksylenalidomid oraz N-acetylolenalidomid stanowią, odpowiednio, 4,59% i 1,83% wydalonej dawki. Klirens nerkowy lenalidomidu przekracza szybkość filtracji kłębuszkowej, dlatego w pewnym zakresie jest on wydalany aktywnie.

Przy dawkach dobowych od 5 do 25 mg okres półtrwania w osoczu wynosi u zdrowych ochotników około 3 godzin, a u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi lub z chłoniakiem z komórek płaszczka od 3 do 5 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono szczególnych klinicznych badań oceniających farmakokinetykę lenalidomidu u osób w podeszłym wieku. Analiza populacyjna farmakokinetyki obejmowała pacjentów w wieku od 39 do 85 lat i wskazuje, że wiek nie wpływa na klirens lenalidomidu (ekspozycja w osoczu). U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek, dlatego należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki i kontrolować czynność nerek.

Zaburzenia czynności nerek

Farmakokinetykę lenalidomidu badano u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek spowodowanymi przez schorzenia inne niż nowotworowe. W badaniu tym zastosowano dwie metody oceny czynności nerek: klirens kreatyniny oznaczany przez 24 godziny oraz klirens kreatyniny szacowany według wzoru Cockcrofta-Gaulta. Wyniki wskazują, że całkowity klirens lenalidomidu zmniejsza się proporcjonalnie do zmniejszenia czynności nerek (< 50 ml/min), co powoduje zwiększenie wartości AUC. Wartość AUC była zwiększona odpowiednio około 2,5-, 4- i 5-krotnie u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ze schyłkową chorobą nerek w porównaniu z grupą składającą się z osób z prawidłową czynnością nerek i osób z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Okres półtrwania lenalidomidu zwiększył się od około 3,5 godziny u osób z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min do ponad 9 godzin u osób ze zmniejszoną czynnością nerek (< 50 ml/min). Jednak zaburzenia czynności nerek nie zmieniały wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym. Około 30% produktu leczniczego było usuwane z organizmu podczas pojedynczej 4-godzinnej dializy. Zalecane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek przedstawiono w punkcie 4.2.

Zaburzenia czynności wątroby

Analiza populacyjna farmakokinetyki obejmowała pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby ($N=16$, stężenie bilirubiny całkowitej > 1 do $\leq 1,5 \times$ GGN (górną granicę normy) lub aktywność AspAT $> 1,5 \times$ GGN) i wskazuje, że zaburzenia takie nie wpływają na klirens lenalidomidu (ekspozycja na lek w osoczu). Nie ma dostępnych danych u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

Inne czynniki wewnętrzne

Analiza populacyjna farmakokinetyki wskazuje, że u dorosłych pacjentów masa ciała (33 - 135 kg), płeć, rasa ani rodzaj nowotworu (szpiczak mnogi, zespoły mielodysplastyczne lub chłoniak z komórek płaszczka) nie wpływają w stopniu istotnym klinicznie na klirens lenalidomidu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badanie rozwoju zarodkowo-płodowego przeprowadzono na małpach, którym podawano lenalidomid w dawkach od 0,5 do 4 mg/kg/dobę. Wyniki tego badania wykazały, że lenalidomid powodował zewnętrzne wady wrodzone włącznie z atrezią odbytu oraz wady wrodzone kończyn górnych i dolnych (kończyny zgięte, skrócone, wadliwie rozwinięte, bez rotacji i/lub bez części kończyny, oligo- i (lub) polidaktylia) u potomstwa samic małp, którym substancję czynną podawano w czasie 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).

Lenalidomid może powodować ostrą toksyczność; minimalne dawki letalne po podaniu doustnym wynosiły u gryzoni > 2000 mg/kg /dobę. U szczurów wielokrotne doustne podawanie dawek 75, 150 i 300 mg/kg /dobę przez okres do 26 tygodni powodowało odwracalne, związane z leczeniem zwiększenie mineralizacji miedniczek nerkowych w przypadku wszystkich 3 dawek, bardziej zaznaczone u samic. Uznano, że dawka, przy której nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) jest mniejsza niż 75 mg/kg /dobę, czyli około 25-krotnie większą niż dobową ekspozycja u ludzi oceniana na podstawie wartości AUC. U małp wielokrotne doustne podawanie dawek 4 i 6 mg/kg /dobę przez okres do 20 tygodni prowadziło do śmiertelności i istotnej toksyczności (znaczne zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych, krwinek czerwonych i płytek krwi, krwotok wielonarządowy, zapalenie przewodu pokarmowego, atrofia układu chłonnego i szpiku kostnego). Wielokrotne doustne podawanie małpom dawek wynoszących 1 i 2 mg/kg /dobę przez okres do 1 roku powodowało odwracalne zmiany w komórkowości szpiku kostnego, niewielkie zmniejszenie stosunku komórek mieloidalnych do erytroidalnych oraz atrofię grasicy. Obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby krwinek białych po podaniu dawki 1 mg/kg/dobę, odpowiadającej w przybliżeniu tej samej dawce u ludzi obliczanej przez porównania wartości AUC.

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

Badania toksycznego wpływu na rozwój przeprowadzono wcześniej na królikach. W tych badaniach królikom podano doustnie lenalidomid w dawkach 3, 10 i 20 mg/kg/dobę. Brak płata środkowego płuc obserwowano po podaniu dawek 10 i 20 mg/kg/dobę, z zależnością od wielkości dawki, a przemieszczenie nerek obserwowano po podaniu dawki 20 mg/kg/dobę. Chociaż działania te występowały przy dawkach toksycznych dla matek, można je przypisać bezpośredniemu działaniu leku. Po podaniu dawek 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

Laktoza

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Kroscarmeloza sodowa (E 468)

Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka kapsułki

Lenalidomide Grindeks, 2,5 mg, kapsułki, twarde

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Błękit brylantowy FCF – FD&C Blue 1 (E 133)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Lenalidomide Grindeks, 5 mg, kapsułki, twarde

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Lenalidomide Grindeks, 7,5 mg, kapsułki, twarde

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Lenalidomide Grindeks, 10 mg, kapsułki, twarde
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Błękit brylantowy FCF – FD&C Blue 1 (E 133)

Lenalidomide Grindeks, 15 mg, kapsułki, twarde
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Błękit brylantowy FCF – FD&C Blue 1 (E 133)

Lenalidomide Grindeks, 20 mg, kapsułki, twarde
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna
Błękit brylantowy FCF – FD&C Blue 1 (E 133)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Lenalidomide Grindeks, 25 mg, kapsułki, twarde
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz do nadruku
Szelak (E 904)
Glikol propylenowy (E 1520)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Potasu wodorotlenek (E 525)
Amonowy wodorotlenek stężony (E 527)

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

Blistry Aluminium/PVC/Aclar/PVC.

Wielkość opakowań: 7, 21 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Kapsułek nie należy otwierać ani zgniatać. W razie kontaktu lenalidomidu zawartego w kapsułce ze skórą, skórę należy natychmiast dokładnie umyć wodą z mydłem, a w przypadku kontaktu z błonami śluzowymi, należy je obficie przemyć 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 zamykanej 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 usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53
LV-1057 Ryga
Łotwa
Tel.: +371 67083205

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lenalidomide Grindeks, 2,5 mg Pozwolenie nr: 25796

Lenalidomide Grindeks, 5 mg Pozwolenie nr: 25797

Lenalidomide Grindeks, 7,5 mg Pozwolenie nr: 25798

Lenalidomide Grindeks, 10 mg Pozwolenie nr: 25799

Lenalidomide Grindeks, 15 mg Pozwolenie nr: 25800

Lenalidomide Grindeks, 20 mg Pozwolenie nr: 25801

Lenalidomide Grindeks, 25 mg Pozwolenie nr: 25802

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.03.2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21.10.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2025