

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kleder, 5 mg, kapsułki, twarde
Kleder, 10 mg, kapsułki, twarde
Kleder, 15 mg, kapsułki, twarde
Kleder, 20 mg, kapsułki, twarde
Kleder, 25 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kleder, 5 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 107 mg laktozy.

Kleder, 10 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 214 mg laktozy.

Kleder, 15 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 120 mg laktozy.

Kleder, 20 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 20 mg lenalidomidu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 160 mg laktozy.

Kleder, 25 mg, kapsułki, twarde
Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 200 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Kleder, 5 mg, kapsułki, twarde
Zielone, nieprzezroczyste wieczko i jasnobrązowy, nieprzezroczysty korpus, rozmiar kapsułki nr 2, 18-19 mm, z nadrukiem czarnym tuszem „LP” na wieczku i „638” na korpusie; kapsułka wypełniona białym proszkiem.

Kleder, 10 mg, kapsułki, twarde
Żółte, nieprzezroczyste wieczko i szary, nieprzezroczysty korpus, rozmiar kapsułki nr 0, 21-22 mm, z nadrukiem czarnym tuszem „LP” na wieczku i „639” na korpusie; kapsułka wypełniona białym proszkiem.

Kleder, 15 mg, kapsułki, twarde

Brązowe, nieprzezroczyste wieczko i szary, nieprzezroczysty korpus, rozmiar kapsułki nr 2, 18-19 mm, z nadrukiem czarnym tuszem „LP” na wieczku i „640” na korpusie; kapsułka wypełniona białym proszkiem.

Kleder, 20 mg, kapsułki, twarde

Ciemnoczerwone, nieprzezroczyste wieczko i jasnoszary, nieprzezroczysty korpus, rozmiar kapsułki nr 1, 19-20 mm, z nadrukiem czarnym tuszem „LP” na wieczku i „641” na korpusie; kapsułka wypełniona białym proszkiem.

Kleder, 25 mg, kapsułki, twarde

Białe, nieprzezroczyste wieczko i biały, nieprzezroczysty korpus, rozmiar kapsułki nr 0, 21-22 mm, z nadrukiem czarnym tuszem „LP” na wieczku i „642” na korpusie; kapsułka wypełniona białym proszkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpiczak mnogi

Produkt leczniczy Kleder w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym pacjentów dorosłych z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.

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

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

Zespoły mielodysplastyczne

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

Chłoniak z komórek płaszczu

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

Chłoniak grudkowy

Produkt leczniczy Kleder w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (stopnia I-3a).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Kleder powinno odbywać się pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

We wszystkich, opisanych niżej wskazaniach:

- Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).

- Modyfikacje dawki, w trakcie leczenia i podczas wznawiania leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub małopłytkowości 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.
- W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.
- Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

Dawkowanie

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi

- Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, podawany do progresji choroby u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu

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

Zalecana dawka

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

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

- 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 ^b	Nie dotyczy

^a Dawkę każdego produktu można zmniejszać niezależnie.

^b W krajach gdzie dostępna jest kapsułka 2,5 mg.

- Małopłytkowość

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Spadnie do $< 25 \times 10^9/l$	Wstrzymać podawanie lenalidomidu przez pozostałą część cyklu ^a
Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	Zmniejszyć dawkę o jeden poziom podczas wznawiania leczenia w następnym cyklu

^a Jeżeli 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
Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują inne niż neutropenia objawy toksyczności hematologicznej zależne od dawki	Wznović leczenie lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Każdy przypadek ponownego obniżenia się wartości poniżej $0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę.

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

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

- Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a następnie leczenie lenalidomidem i deksametazonem do wystąpienia progresji choroby, u pacjentów niekwalifikujących 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 $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 50 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu, 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 modyfikacji dawek produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z lenalidomidem znajdują się w punkcie 5.1 i odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

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

Kontynuacja leczenia: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do wystąpienia progresji

Należy kontynuować podawanie 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 ^b

^a Dawkę każdego produktu można obniżać niezależnie

^b W krajach gdzie dostępna jest kapsułka 2,5 mg.

- *Małopłytkowość*

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

- *Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) – neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują inne niż neutropenia objawy toksyczności	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę

hematologicznej zależne od dawki

Każdy przypadek ponownego zmniejszenia się wartości poniżej $0,5 \times 10^9/l$
Powróci do $> 0,5 \times 10^9/l$

Przerwanie leczenia lenalidomidem

Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę.

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

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

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

Zalecana dawka

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

- Etapy 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 ^b	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 ^c	Nie dotyczy	0,25 mg/kg mc.

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

^b W krajach gdzie dostępna jest kapsułka 7,5 mg.

^c W krajach gdzie dostępna jest kapsułka 2,5 mg.

- Małopłytkowość

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

- Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) – neutropenia

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

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

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

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

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 pojawienia się nietolerancji leczenia. Po 3 cyklach leczenia podtrzymującego lenalidomidem dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeżeli będzie dobrze tolerowana.

- *Etapy zmniejszania dawki*

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

^a Po 3 cyklach leczenia podtrzymującego lenalidomidem dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeżeli będzie dobrze tolerowana.

- *Małopłytkowość*

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Spadnie do $< 30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Każdy przypadek ponownego zmniejszenia się wartości poniżej $30 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę

- *Bezwzględna liczba neutrofili (ANC) – neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ^a
Zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Każdy przypadek ponownego zmniejszenia się wartości poniżej $0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę.

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

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

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

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę

w dniach 1. do 4., 9. do 12. i 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni.

Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.

- *Etapy zmniejszania dawki*

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

- *Małopłytkowość*

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

- *Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia*

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

^a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym podczas stosowania dowolnej dawki, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) i utrzymać dany poziom dawki 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 ^a
Poziom dawki -3	2,5 mg co drugi dzień w dniach 1. do 28., co 28 dni ^a

^a W krajach gdzie dostępna jest kapsułka 2,5 mg

- *Małopłytkowość*

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

Spadnie do $< 25 \times 10^9/l$ 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 $\geq 50 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1, -2 lub -3)

Przerwanie stosowania lenalidomidu

Należy przerwać stosowanie lenalidomidu u pacjentów, u których nie wystąpiła przynajmniej minimalna odpowiedź ze strony komórek erytroidalnych w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, objawiająca się przez przynajmniej 50% spadkiem konieczności przeprowadzania przetoczeń lub, przy braku przetoczeń, zwiększonym o 1 g/dL stężeniem hemoglobiny.

Chłoniak z komórek płaszczu (ang. Mantle cell lymphoma, MCL)

Zalecana dawka

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

• *Etapy zmniejszania dawki*

Dawka początkowa	25 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -1	20 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -2	15 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -3	10 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -4	5 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni
Poziom dawki -5	2.5 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni ^a 5 mg co drugi dzień w dniach 1. do 21., co 28 dni

^a W krajach gdzie dostępna jest kapsułka 2,5 mg

• *Trombocytopenia*

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

• *Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) - neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie
Spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ przynajmniej na 7 dni, lub Spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$) lub	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień

Spadnie do $< 0,5 \times 10^9/l$	
Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1)
Ponownie zmniejszy się poniżej $1 \times 10^9/l$ na co najmniej 7 dni, lub spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub spadnie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem
Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2, -3, -4, -5). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -5.

Chłoniak grudkowy (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.

• *Małopłytkowość*

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

• *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	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień
Zmniejszy się do $< 1,0 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub	
Zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$	

Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$	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 z komórek płaszczka (MCL) lub 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 panel badań biochemicznych 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 hiperurykemii 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 rasburykaza 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 pozornej progresji nowotworu (tumour flare reaction, TFR)

W zależności od uznania lekarza u pacjentów, u których wystąpiła reakcja TFR 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 TFR 3. lub 4. stopnia należy przerwać leczenie lenalidomidem i rozpocząć leczenie z zastosowaniem NLPZ, kortykosteroidów i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Gdy objawy reakcji TFR 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 TFR 1. i 2. stopnia (patrz punkt 4.4).

Wszystkie wskazania

W przypadku wystąpienia działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie zostało uznane za związane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w niższej dawce po ustąpieniu objawów toksyczności do poziomu ≤ 2 ., w zależności od decyzji lekarza.

W przypadku wystąpieniu wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia lenalidomidem. Leczenie lenalidomidem należy przerwać w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki o nasileniu 4. stopnia, wysypki związanej ze złuszczeniem się skóry, wysypki związanej z powstawaniem pęcherzy lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksycznej

rozpływnej martwicy naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Jeżeli leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia tych objawów, nie należy go wznowiać po ich ustąpieniu.

Szczególne populacje

- Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Kleder nie należy stosować u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, ze względu na kwestie bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

- Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ze względu na większe prawdopodobieństwo ograniczonej wydolności nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność dobierając dawkę. Wskazane byłoby także kontrolowanie czynności nerek.

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu

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

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem dawka początkowa deksametazonu wynosi 20 mg 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 konieczna modyfikacja dawki.

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

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

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

Odsetek pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku 65 lub starszych nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi lenalidomid z deksametazonem, a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane.

Zespoły mielodysplastyczne

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

Chłoniak z komórek płaszczu

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

Chłoniak grudkowy

U pacjentów z chłoniakami grudkowymi leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z rytuksymabem ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna 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 leczenia (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podczas doboru dawki, wskazane jest kontrolowanie czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakiem z komórek płaszczka lub chłoniakiem grudkowym nie jest konieczna modyfikacja dawki.

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

Nie ma doświadczeń pochodzących z badań klinicznych III fazy dotyczących pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *End Stage Renal Disease*, ESRD) (klirens kreatyniny < 30 ml/min., konieczność dializowania).

Szpiczak mnogi

Czynność nerek (klirens kreatyniny, CL_{kr})	Modyfikacja dawki
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ≤ CL _{kr} < 50 ml/min)	10 mg raz na dobę ¹
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CL _{kr} < 30 ml/min, pacjent nie wymaga dializ)	7,5 mg raz na dobę ² 15 mg co drugi dzień
Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) (CL _{kr} < 30 ml/min, pacjent wymaga dializ)	5 mg raz na dobę. W dniach dializ lek należy podawać po dializie.

¹ Dawkę można zwiększyć po 2 cyklach do 15 mg raz na dobę w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, przy dobrej tolerancji leczenia przez pacjenta.

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

Zespoły mielodysplastyczne

Czynność nerek (klirens kreatyniny, CL_{kr})	Modyfikacja dawki	
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ≤ CL _{kr} < 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 ¹ (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Dawka na poziomie -2*	2,5 mg co drugi dzień ¹ (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (CL _{kr} < 30 ml/min, pacjent nie wymaga dializ)	Dawka początkowa	2,5 mg raz na dobę ¹ (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Poziom dawki -1 *	2,5 mg co drugi dzień ¹ (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Dawka na poziomie -2*	2,5 mg dwa razy w tygodniu ¹ (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) (CL _{kr} < 30 ml/min, pacjent wymaga dializ)	Dawka początkowa	2,5 mg raz na dobę ¹ (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Poziom dawki -1 *	2,5 mg co drugi dzień ¹

Czynność nerek (klirens kreatyniny, CL_{kr})	Modyfikacja dawki	
W dniach dializowania, dawkę należy podawać po dializie		(w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli)
	Dawka na poziomie -2*	2,5 mg dwa razy w tygodniu ¹ (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.

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

Chłoniak z komórek płaszczka

Czynność nerek (klirens kreatyniny, CL_{kr})	Modyfikacja dawki (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq CL_{kr} < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę ¹
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($CL_{kr} < 30$ ml/min., pacjent nie wymaga dializ)	7,5 mg raz na dobę ² 15 mg co drugi dzień
Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) ($CL_{kr} < 30$ 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 przy braku odpowiedzi na leczenie i przy dobrej tolerancji leczenia ze strony pacjenta.

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

Chłoniaki grudekowe

Czynność nerek (klirens kreatyniny, CL_{kr})	Modyfikacja dawki (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq CL_{kr} < 60$ ml/min)	10 mg raz na dobę ^{1,2}
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($CL_{kr} < 30$ ml/min, pacjent nie wymaga dializ)	5 mg raz na dobę
Schyłkowa niewydolność nerek (ESRD) ($CL_{kr} < 30$ 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 lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być oparta na indywidualnej tolerancji leczenia przez pacjenta, w sposób opisany powyżej.

• Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Kleder w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, można je przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

W celu wyjęcia kapsułki z blistra kapsułkę należy nacisnąć tylko 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 mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione 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 obejmującym ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małp wady wrodzone, podobne do wad opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można się spodziewać 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 definiujące kobiety niezdolne do zajścia w ciążę

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

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

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

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

W przypadku mężczyzn przyjmujących lenalidomid dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w ludzkim nasieniu w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz że jest niewykrywalny w ludzkim nasieniu po 3 dniach od zakończenia podawania substancji czynnej

zdrawemu 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 przyjmujący lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- zrozumieć przewidywane 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,
- rozumieć, że jeżeli partnerka zajdzie w ciążę w czasie kiedy mężczyzna przyjmuje produkt leczniczy Kleder lub w krótkim czasie po zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Kleder, mężczyzna powinien jak najszybciej poinformować o tym fakcie swojego lekarza prowadzącego. Zaleca się także, by partnerka pacjenta została skierowana do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w zakresie teratologii, w celu przeprowadzenia badań oraz uzyskania porady.

W przypadku kobiet w okresie rozrodczym lekarz przepisujący lek musi upewnić się, że:

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

Antykoncepcja

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

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- implant,
- system domaciczny (IUS) uwalniający lewonorgestrel,
- octan medroksyprogesteronu w postaci depot,
- sterylizacja przez podwiązanie jajowodów,
- pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami nasienia;
- doustny preparat hamujący owulację w tabletkach, zawierający tylko progestagen (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 pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka, przyjmujących lenalidomid w monoterapii, stosowanie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje złożony doustny środek antykoncepcyjny, 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 obniżać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

Implanty i systemy domaciczne uwalniające lewonorgestrel wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia w trakcie ich zakładania oraz nieregularnych krwawień z dróg rodnych. Należy rozważyć profilaktyczne podanie antybiotyków, szczególnie u pacjentek z neutropenią.

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

Testy ciążowe

U kobiet zdolnych do zajścia w ciążę konieczne jest wykonywanie pod nadzorem personelu medycznego testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z lokalną praktyką i poniższym opisem. Wymóg ten obejmuje także kobiety zdolne do zajścia w ciążę, które utrzymują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. W sytuacji idealnej wykonanie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinny mieć miejsce tego samego dnia. Lenalidomid powinien być wydawany kobietom zdolnym do zajścia w ciążę w ciągu 7 dni od jego przepisania.

Przed rozpoczęciem leczenia

Konieczne jest przeprowadzenie testu ciążowego pod nadzorem personelu medycznego w trakcie wizyty, podczas której przepisany został 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 pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia lenalidomidem.

Obserwacja i zakończenie leczenia

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

Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego leku innej osobie oraz aby zwracali 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 w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom ochrony zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące przewidywanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówki na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lek musi informować pacjentów o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym oraz o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży, a także przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, według ustaleń z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi. W porozumieniu z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi wdrożono krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmujący wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania danych dotyczących wskazań, co ma na celu dokładne kontrolowanie wykorzystania produktu poza zarejestrowanymi wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej wykonanie testu ciążowego, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinny mieć miejsce tego samego dnia. Kobietom zdolnym do zajścia w ciążę lek należy wydać w ciągu 7 dni od wystawienia recepty, po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego przeprowadzonego pod nadzorem personelu medycznego. Kobietom zdolnym do zajścia w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami

dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawały mięśnia sercowego, zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka, głównie w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia u pacjentów stosujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni zostać poddani dokładnej obserwacji oraz należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich poddających się modyfikacji czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia).

Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

U pacjentów ze na szpiczakiem mnogim leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej). Niższe ryzyko wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej obserwowano w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszcza leczenie lenalidomidem w monoterapii było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej) w porównaniu do pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w ramach leczenia skojarzonego (patrz punkty 4.5 oraz 4.8).

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

W związku z tym pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni być poddani dokładnej obserwacji. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka podlegających modyfikacji (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. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza, powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid i deksametazon. Przy stężeniu hemoglobiny powyżej 12 g/dl należy zakończyć leczenie czynnikami wpływającymi na erytropoezę.

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

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

Nadciśnienie płucne

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

Neutropenia i trombocytopenia

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. W ramach monitorowania pacjenta w kierunku cytopenii należy przed rozpoczęciem leczenia oznaczyć pełną morfologię krwi, w tym wzór odsetkowy leukocytów, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt, a następnie powtarzać te oznaczenia co tydzień przez 8 pierwszych tygodni leczenia lenalidomidem, a później 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 krwawienie z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków mogących wywoływać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania lenalidomidu z innymi produktami o działaniu mielosupresyjnym.

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

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

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

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

przypadku jednoczesnego podawania leków mogących wywoływać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne).

- Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, niekwalifikujący 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) obniżenie dawki leku (patrz punkt 4.2).

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

- Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu, niekwalifikujący się do przeszczepu

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z niższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia niż po zastosowaniu terapii porównawczej (8,5% w grupach Rd [leczenie ciągłe] i Rd18 [leczenie obejmujące 18 czterotygodniowych cykli], w porównaniu do 15% w grupie lezonej melfalanem, prednizonem i 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 i 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% i 11,1%).

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

Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowo rozpoznany 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 w skojarzeniu 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% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu 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 płaszcza

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

- Chłoniak grudkowy

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

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

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

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

Skojarzone leczenie lenalidomidem, dożylnym bortezomibem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neuropatii obwodowej. Częstość występowania tego zaburzenia 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 płaszcza

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

- Chłoniak grudkowy

Zaleca się ściśle monitorowanie i przeprowadzenie dokładnej oceny w kierunku TFR. Reakcja TFR może naśladować progresję choroby. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja TFR 1. i 2. stopnia, objawy TFR kontrolowano podawaniem kortykosteroidów, NLPZ i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Decyzję o rozpoczęciu terapii reakcji 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 leczenia przerwano u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu do 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia u pacjentów z dużym rozmiarem guza, w 1. cyklu w grupie otrzymującej lenalidomid były zdarzenia niepożądane, 7/11 (64%).

Pacjenci z dużym rozmiarem guza powinni być zatem bardzo dokładnie kontrolowani pod kątem występowania zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.8), w tym objawów 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 przepisujący lek powinni poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych reakcji oraz o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznowiać leczenia przerwano z powodu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy rozważyć, w zależności od stopnia ciężkości tych reakcji, przerwanie lub zakończenie leczenia. Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Drugie nowotwory pierwotne

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

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

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

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

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

U pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim otrzymujących 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.

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

Częstość występowania nowotworów hematologicznych, głównie AML, MDS i nowotworów z limfocytów 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 melfalanem w dużych dawkach i ASCT należy uwzględnić ryzyko wystąpienia hematologicznego SPM. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych w kierunku drugich nowotworów pierwotnych oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Progresja do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o małym 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 jedną dodatkową 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 z dodatnim wynikiem oznaczenia białka p53 metodą immunohistochemiczną (IHC) (poziom odcięcia: 1% silnie wybarwionych jąder komórkowych, z wykorzystaniem immunochemicznego oznaczenia białka p53, jako wyznacznika mutacji w obrębie genu TP53) i 3,6% u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia 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. iNHL – indolent non-Hodgkin lymphoma), 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 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): ostrą niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej hepatotoksyczności polekowej jest nieznany, jednak w niektórych przypadkach, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz terapia antybiotykowa mogą stanowić czynniki ryzyka.

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

Lenalidomid jest wydalany przez nerki. U pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku we krwi, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych oraz hepatotoksyczności.

Należy monitorować czynność wątroby, szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby – aktualnie lub w wywiadzie – lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi o znanym działaniu zaburzającym czynność wątroby.

Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim są narażeni na zakażenia, w tym zapalenie płuc. Wyższą częstość zakażeń obserwowano u pacjentów z NDMM niekwalifikujących się do przeszczepu w przypadku leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż w przypadku leczenia według schematu MPT oraz u pacjentów z NDMM po ASCT, otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Zakażenia ≥ 3 . stopnia występowały w kontekście neutropenii u mniej niż jednej trzeciej pacjentów. Pacjenci ze znanym ryzykiem zakażenia powinni być ściśle monitorowani. Wszystkich pacjentów należy pouczyć, aby w przypadku pierwszych objawów zakażenia (np. kaszel, gorączka, itd.) pilnie skontaktowali się z lekarzem, co pozwoli na wczesne podjęcie leczenia i w efekcie na złagodzenie choroby.

Reaktywacja zakażenia wirusowego

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

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusowego zakończyła się zgonem.

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca prowadziła do wystąpienia rozlanego półpaśca, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez wirusa półpaśca lub ocznej postaci półpaśca, co wymagało tymczasowego wstrzymania lub przerwania podawania lenalidomidu oraz wprowadzenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego.

U pacjentów przyjmujących lenalidomid, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B, w rzadkich przypadkach zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia lenalidomidem oraz wprowadzeniem odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. Przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem testów w kierunku zakażenia wirusem HBV zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Należy zachować środki ostrożności w przypadku stosowania lenalidomidu u pacjentów zakażonych w przeszłości wirusem HBV, w tym u pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przeciwciał anty-HBc, ale ujemnym wynikiem oznaczenia antygenu HBsAg. Pacjentów tych należy poddać dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV przez cały okres leczenia.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

Ocena PML powinna opierać się na badaniu neurologicznym, diagnostyce metodą rezonansu magnetycznego mózgu i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu wykrycia obecności DNA wirusa JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z oceną w kierunku zakażenia wirusem JCV. Negatywne wyniki PCR JCV nie wykluczają PML. Jeśli nie można

postawić alternatywnej diagnozy, wskazane mogą być dalsze obserwacje oraz wykonanie dodatkowych badań.

W przypadku podejrzenia PML należy wstrzymać dalsze podawanie leku do momentu wykluczenia tego rozpoznania. W przypadku potwierdzenia rozpoznania PML należy trwale odstawić lenalidomid.

Pacjenci z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim

Częstość występowania przypadków nietolerancji (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, ciężkie działania niepożądane, przerwanie leczenia) w przypadku leczenia lenalidomidem w ramach terapii skojarzonej była wyższa w grupach pacjentów w wieku > 75 lat, ze szpiczakiem w III stopniu zaawansowania według międzynarodowego systemem stopniowania (ISS), stanem sprawności w skali ECOG ≥ 2 lub klirens kreatyniny < 60 ml/min. Pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji w kierunku tolerancji lenalidomidu w terapii skojarzonej, z uwzględnieniem wieku pacjentów oraz takich czynników ryzyka, jak III stopień zaawansowania szpiczaka, stan sprawności w skali ECOG ≥ 2 lub klirens kreatyniny < 60 ml/min (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Zaćma

Zgłaszano większą częstość występowania zaćmy u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania. Zaleca się regularne kontrolowanie wzroku.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Kleder w kapsułkach zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Należy zachować ostrożność stosując czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza, u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Doustne leki 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 cytochromów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Z tego powodu w przypadku podania samego lenalidomidu nie przewiduje się wystąpienia indukcji prowadzącej do obniżonej skuteczności produktów leczniczych, w tym hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Natomiast deksametazon jest słabym lub umiarkowanym induktorem cytochromu CYP3A4 i prawdopodobnie wywiera również wpływ na inne enzymy i transportery. Nie można wykluczyć, że w trakcie leczenia skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych może ulec osłabieniu. Należy podjąć skuteczne środki, aby zapobiec ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Warfaryna

Jednoczesne podawanie lenalidomidu w dawkach wielokrotnych po 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. Nie wiadomo jednak, czy nie zachodzi interakcja 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.

Digoksyne

Jednoczesne podawanie z lenalidomidem w dawce 10 mg raz na dobę zwiększyło ekspozycję osoczną na digoksynę (0,5 mg, dawka pojedyncza) o 14%; 90% CI (przedział ufności) [0,52%–28,2%]. Nie wiadomo, czy ten efekt będzie inny w warunkach klinicznych (wyższe dawki lenalidomidu i jednoczesne leczenie deksametazonem). Z tego względu podczas leczenia lenalidomidem zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny.

Statyny

Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia rabdomiolizy w przypadku jednoczesnego podawania statyn i lenalidomidu, co może dać prosty efekt addytywny. Szczególnie w pierwszych tygodniach leczenia uzasadniona jest wzmożona kontrola kliniczna i laboratoryjna.

Deksametazon

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

Interakcje z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Lenalidomid jest obecny w ludzkim nasieniu w skrajnie niskim stężeniu w trakcie leczenia i 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 szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji.

Ciąża

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym obejmującym ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone.

Lenalidomid wywoływał u małp wady wrodzone, podobne do wad opisanych po zastosowaniu talidomidu (patrz punkt 5.3). Z tego względu można przewidywać działanie teratogenne lenalidomidu, zatem jest on przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania dotyczące płodności prowadzone na szczurach, którym podawano lenalidomid w dawkach do 500 mg/kg mc. (dawka odpowiednio około 200 do 500-razy większa niż stosowana u ludzi dawka 25 mg lub 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 zmęczenie, zawroty głowy, senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i niewyraźne widzenie. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pacjenci z nowo rozpoznanyym szpiczakiem mnogim, po ASCT, otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem

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

Ciężkie działania niepożądane obserwowane częściej ($\geq 5\%$) podczas stosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż w przypadku podawania placebo to:

- 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 do działań niepożądanych obserwowanych częściej podczas stosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż w przypadku stosowania placebo należały: neutropenia (60,8%), zapalenie oskrzeli (47,4%), biegunka (38,9%), zapalenie jamy nosowej i gardła (34,8%), skurcze mięśni (33,4%), leukopenia (31,7%), astenia (29,7%), kaszel (27,3%), małopłytkowość (23,5%), zapalenie żołądka i jelit (22,5%) oraz gorączka (20,5%).

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

Pacjenci z nowo rozpoznanyym szpiczakiem mnogim otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, niekwalifikujący 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%), małopłytkowość (57,6%), zaparcie (56,1%), hipokalcemia (50,0%).

Pacjenci z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu, niekwalifikujący się do przeszczepu

Ciężkie działania niepożądane obserwowane częściej ($\geq 5\%$) podczas stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu (Rd oraz Rd18), niż w przypadku stosowaniu melfalanu, prednizonu i talidomidu (MPT) to:

- zapalenie płuc (9,8%)
- niewydolność nerek (w tym postać ostra) (6,3%)

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

Pacjenci z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, niekwalifikujący się do przeszczepu

Ciężkie działania niepożądane obserwowane częściej ($\geq 5\%$) u pacjentów otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid, z następczym leczeniem podtrzymującym lenalidomidem (MPR+R) lub melfalan, prednizon i lenalidomid, z następczą kontynuacją placebo (MPR+p) niż u pacjentów otrzymujących melfalan i prednizon, z następczą kontynuacją placebo (MPp+p) to:

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

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

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

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

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

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

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

Zespoły mielodysplastyczne

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

Większość działań niepożądanych występowała podczas pierwszych 16 tygodni leczenia lenalidomidem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) (patrz punkt 4.4),
- neutropenię 3. lub 4. stopnia, gorączkę neutropeniczną oraz małopłytkowość 3. lub 4. stopnia (patrz punkt 4.4).

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

Chłoniak z komórek płaszczu

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

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

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

- neutropenia (3,6%),
- zatorowość płucna (3,6%),
- biegunka (3,6%).

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

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

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

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

Chłoniaki grudkowe

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 zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych są one wymienione od najcięższych do najlżejszych. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

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

Tabelaryczne zestawienie dla monoterapii szpiczaka mnogiego

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

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

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc^{◊,a}, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia neutropeniczne, zapalenie oskrzeli[◊], grypa[◊], zapalenie żołądka i jelit[◊], zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowej i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa <u>Często</u> Zakażenie[◊], zakażenie układu moczowego^{◊,*}, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc[◊]	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc^{◊,a}, zakażenie neutropeniczne <u>Często</u> Posocznica^{◊,b}, bakteriemia, zakażenie płuc[◊], zakażenie bakteryjne dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli[◊], grypa[◊], zapalenie żołądka i jelit[◊], półpasiec[◊], zakażenie[◊]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Często</u> Zespoły mielodysplastyczne^{◊,*}	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia^{^,◊}, gorączka neutropeniczna^{^,◊}, małopłytkowość^{^,◊}, niedokrwistość, leukopenia[◊], limfopenia	<u>Bardzo często</u> Neutropenia^{^,◊}, gorączka neutropeniczna^{^,◊}, małopłytkowość^{^,◊}, niedokrwistość, leukopenia[◊], limfopenia <u>Często</u> Pancytopenia[◊]

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
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 ^c	<u>Często</u> Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Zatorowość płucna ^{o,*}	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich ^{^,o,d}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Kaszel <u>Często</u> Duszność ^o , wyciek z nosa	<u>Często</u> Duszność ^o
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka, zaparcia, ból brzucha, nudności <u>Często</u> Wymioty, ból w nadbrzuszu	<u>Często</u> Biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypka, suchość skóry	<u>Często</u> Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Skurcze mięśniowe <u>Często</u> Ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia, gorączka	<u>Często</u> Zmęczenie, astenia

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

* Dotyczy wyłącznie ciężkich niepożądanych reakcji na lek

[^] Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

^a „Zapalenie płuc”: termin złożony dotyczący AE obejmujący następujące terminy preferowane (PT): odoskrzelowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane pałeczką *Klebsiella pneumoniae*, legionellozowe zapalenie płuc, mykoplazmatyczne zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, choroba płuc, zapalenie płuc typu *pneumonitis*.

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie dla terapii skojarzonej szpiczaka mnogiego

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas badań klinicznych dotyczących leczenia skojarzonego szpiczaka mnogiego. Dane nie zostały skorygowane o dłuższy

czas leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid do progresji choroby, w porównaniu do komparatora w kluczowych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego (patrz punkt 5.1).

Tabela 2. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów chorujących na szpiczaka mnogiego leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem lub melfalanem i prednizonem

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc^{°,°°}, zakażenie górnych dróg oddechowych[°], zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne)[°], zapalenie jamy nosowej i gardła, 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 dróg oddechowych^{°°}, zakażenie układu moczowego^{°°}, zakaźne zapalenie jelit
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy^{^,°}, płaskonabłonkowy rak skóry^{^,°,*}	<u>Często</u> Ostra białaczka szpikowa[°], zespół mielodysplastyczny[°], rak płaskonabłonkowy skóry^{^,°,**} <u>Niezbyt często</u> Ostra białaczka T-komórkowa[°], rak podstawnokomórkowy^{^,°}, zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia^{^,°,°°}, małopłytkowość^{^,°,°°}, niedokrwistość[°], zaburzenia krwotoczne[^], leukopenia, limfopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna^{^,°}, pancytopenia[°] <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, anemia hemolityczna autoimmunologiczna, anemia hemolityczna	<u>Bardzo często</u> Neutropenia^{^,°,°°}, małopłytkowość^{^,°,°°}, niedokrwistość[°], leukopenia, limfopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna^{^,°}, pancytopenia[°], anemia hemolityczna <u>Niezbyt często</u> Hiperkoagulacja, 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^{°°}, zmniejszone łaknienie^{°°}, obniżenie masy	<u>Często</u> Hipokaliemia^{°,°°}, hiperglikemia, hipokalcemia[°], cukrzyca[°], hipofosfatemia, hiponatremia[°], hiperurykemia, dna moczanowa,

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
	ciała <u>Często</u> Hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia ⁺	odwodnienie ^{oo} , zmniejszenie łaknienia ^{oo} , obniżenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	<u>Bardzo często</u> Depresja, bezsenność <u>Niezbyt często</u> Spadek libido	<u>Często</u> Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe ^{oo} , parestezje, zawroty głowy ^{oo} , drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia ^{oo} , neuralgia, dyzestezja	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe ^{oo} <u>Często</u> Epizody naczyniowo-mózgowe ^o , zawroty głowy ^{oo} , omdlenia ^{oo} , neuralgia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , przemijający napad niedokrwienny, niedokrwienie mózgu
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> Zaćma, niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia	<u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Głuchota (w tym niedosłuch), szumy uszne	
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków ^{o,oo} , 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) ^{^,o} , migotanie przedsionków ^{o,oo} , zastoinowa niewydolność serca ^o , częstoskurcz, niewydolność serca ^{o,oo} , niedokrwienie mięśnia sercowego ^o
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [^] , głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej ^{^,o,oo} , niedociśnienie tętnicze ^{oo} <u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze, wybroczyny [^]	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej [^] , głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej ^{^,o,oo} <u>Często</u> Zapalenie naczyń krwionośnych, niedociśnienie tętnicze ^{oo} , nadciśnienie tętnicze <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, zakrzepica

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
		śródczaszkowych zatok żylnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność ^{0,00} , krwawienia z nosa [^] , kaszel <u>Często</u> Dysfonia	<u>Często</u> Niewydolność oddechowa ⁰ , duszność ^{0,00} , ból opłucnowy ⁰⁰ , hipoksja ⁰⁰
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka ^{0,00} , zaparcia ⁰ , ból brzucha ⁰⁰ , nudności, wymioty ⁰⁰ , niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł) ^{^,00} , dysfagia <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	<u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego ^{^,0,00} , niedrożność jelita cienkiego ⁰⁰ , biegunka ⁰ , zaparcia ⁰ , ból brzucha ⁰⁰ , nudności, wymioty ⁰⁰
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo często</u> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej <u>Często</u> Uszkodzenie komórek wątroby ⁰⁰ , nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby ⁰ , hiperbilirubinemia <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby [^]	<u>Często</u> Cholestaza ⁰ , hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątrobowych ⁰⁰ , zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ⁰ <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby [^]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki ⁰⁰ , świąd <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, suchość skóry, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień <u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi ⁰⁰ , przebarwienie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło	<u>Często</u> Wysypki ⁰⁰ <u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi ⁰⁰
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Osłabienie mięśni ⁰⁰ , skurcze mięśni, bóle kostne ⁰ , ból i uczucie dyskomfortu związane z układem mięśniowo-	<u>Często</u> Osłabienie mięśni ⁰⁰ , bóle kości ⁰ , ból i uczucie dyskomfortu związane z układem mięśniowo-

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
	szkieletowym i tkanką łączną (w tym ból pleców ^{0,00}), ból kończyny, bóle mięśni, bóle stawów ⁰ <u>Często</u> Obrzęk stawów	szkieletowym i tkanką łączną (w tym ból pleców ^{0,00}) <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Bardzo często</u> Niewydolność nerek (w tym postać ostra) ^{0,00} <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 erekcji	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie ^{0,00} , obrzęki (w tym obrzęki obwodowe), gorączka ^{0,00} , astenia, objawy grypopodobne (w tym gorączka, kaszel, bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból głowy i dreszcze) <u>Często</u> Ból w klatce piersiowej ^{0,00} , letarg	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie ^{0,00} <u>Często</u> Obrzęki obwodowe, gorączka ^{0,00} , astenia
Badania diagnostyczne	<u>Bardzo często</u> Wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi <u>Często</u> Zwiększenie stężenia białka ostrej fazy	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> Upadki, stłuczenia [^]	

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

[^] Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

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

⁺ Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku

^{*} W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów ze szpiczakiem uprzednio leczonych według schematu lenalidomid/deksametazon, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej

^{**} W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem leczonych według schematu lenalidomid/deksametazon, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej

Tabelaryczne zestawienie dla monoterapii

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się na danych uzyskanych podczas kluczowych badań klinicznych z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi i chłoniakiem z komórek płaszcza, u których stosowano monoterapię.

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 występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
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> Małopłytkowość ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , niedokrwistość, leukopenia	<u>Bardzo często</u> Małopłytkowość ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , niedokrwistość, leukopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna ^{^,◇}
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Bardzo często</u> Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Obniżenie apetytu <u>Często</u> Przeładowanie żelazem, obniżenie masy ciała	<u>Często</u> Hiperglikemia [◇] , zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne		<u>Często</u> Zmiany nastroju ^{◇,~}
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Zawroty głowy, bóle głowy <u>Często</u> Parestezje	
Zaburzenia serca		<u>Często</u> Ostry zawał mięśnia sercowego ^{^,◇} , migotanie przedsionków [◇] , niewydolność serca [◇]
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze, krwiak	<u>Często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej ^{^,◇}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Krwawienia z nosa [^]	
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka [◇] , ból brzucha (w tym ból nadbrzusza), nudności, wymioty, zaparcie <u>Często</u>	<u>Często</u> Biegunka [◇] , nudności, ból zęba

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
	Suchość w jamie ustnej, niestrawność	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki, suchość skóry, świąd	<u>Często</u> Wysypki, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy (w tym ból pleców [◊] oraz bóle 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, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy)	<u>Często</u> Gorączka
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		<u>Często</u> Upadki

[^] patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

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

[~] W badaniu klinicznym fazy III dotyczącym zespołów mielodysplastycznych zgłaszano zmiany nastroju jako częste zdarzenie niepożądane; nie zgłoszono przypadków o nasileniu 3. lub 4. stopnia.

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

Algorytm stosowany w przypadku zespołów mielodysplastycznych:

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

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

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne) [◇] , zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie płuc [◇] <u>Często</u> <u>Zapalenie zatok</u>	<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 kolczystokomórkowy skóry ^{^,◇} , rak podstawnokomórkowy ^{^,◇}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , leukopenia [◇] , niedokrwistość [◇] <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna ^{^,◇}	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , niedokrwistość [◇] <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna ^{^,◇} , leukopenia [◇]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała, hipokalemia <u>Często</u> Odwodnienie [◇]	<u>Często</u> Odwodnienie [◇] , hiponatremia, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> Bezsenna	
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Zaburzenia smaku, ból głowy, neuropatia obwodowa	<u>Często</u> Czuciowa neuropatia obwodowa, letarg
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	
Zaburzenia serca		<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki) ^{^,◇} , niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze [◇]	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich [◇] , zatorowość płucna ^{^,◇} , niedociśnienie tętnicze [◇]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność [◇]	<u>Często</u> Duszność [◇]
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka [◇] , nudności [◇] , wymioty [◇] , zaparcie	<u>Często</u> Biegunka [◇] , Ból brzucha [◇] , zaparcie

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
	<u>Często</u> Ból brzucha [◇]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki (w tym alergiczne zapalenie skóry), świąd <u>Często</u> Poty nocne, sucha skóra	<u>Często</u> Wysypki
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból pleców <u>Często</u> Ból stawów, ból kończyny, osłabienie mięśniowe [◇]	<u>Często</u> Ból pleców, osłabienie mięśniowe [◇] , ból stawów, ból kończyny
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<u>Często</u> Niewydolność nerek [◇]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia [◇] , obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę [◇] , kaszel) <u>Często</u> Dreszcze	<u>Często</u> Gorączka [◇] , astenia [◇] , zmęczenie [◇]

[^] patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

[◇] Zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących chłoniaka z komórek płaszcza.

Algorytm stosowany przy chłoniaku z komórek płaszcza:

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

Tabelaryczne zestawienie dla terapii skojarzonej chłoniaków grudek

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 grudekowymi.

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

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana	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	<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> Pozorna progresja nowotworu (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 [◇]	
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, bóle pleców, bóle stawów <u>Często</u> Bóle kończyn, osłabienie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, bóle szyi	<u>Często</u> Osłabienie mięśni, bóle szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<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> Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej <u>Często</u> Obniżenie masy ciała, wzrost	

[^] Patrz także: opisy wybranych działań niepożądanych w punkcie 4.8

Algorytm stosowany dla chłoniaków grudek:owych:

Badanie fazy III z grupą kontrolną:

- o ADR 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 grudekowymi + 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 leczniczego zawierającego lenalidomid do obrotu

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

Tabela 6. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego lenalidomid do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Częstość nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B	<u>Częstość nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Częstość nieznana</u> Hemofilia nabyta	
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> Reakcje anafilaktyczne^ <u>Częstość nieznana</u> Odrzucenie przeszczepu narządu miękkiego	<u>Rzadko</u> Reakcje anafilaktyczne^
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Nadczynność tarczycy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie płucne	<u>Rzadko</u> Nadciśnienie płucne <u>Częstość nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych
Zaburzenia żołądka i jelit		<u>Częstość nieznana</u> Zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego (w tym perforacja wyrostka robaczkowego, jelita cienkiego i grubego)^
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Częstość nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^, toksyczne zapalenie wątroby^, cytolityczne zapalenie wątroby^, cholestatyczne zapalenie wątroby^, mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby^	<u>Częstość nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^, toksyczne zapalenie wątroby^
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		<u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona^, toksyczna nekroliza naskórka^ <u>Częstość nieznana</u> Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń,

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
		wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi [^]

[^] patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Działanie teratogenne

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym obejmującym ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. U małą lenalidomid wywoływał wady wrodzone, podobne do opisywanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można się spodziewać wystąpienia działania teratogenne lenalidomidu u ludzi.

Neutropenia i trombocytopenia

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

Neutropenię 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem po ASCT niż w grupach placebo (odpowiednio, 32,1% i 26,7% [16,1% i 1,8% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 16,4% i 0,7% w badaniu IFM 2005-02). Działania niepożądane związane z neutropenią występujące w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia lenalidomidem zgłaszano, odpowiednio, u 2,2% pacjentów w badaniu CALGB 100104 i u 2,4% pacjentów w badaniu IFM 2005-02. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z taką samą częstością w grupach otrzymujących podtrzymujące leczenie lenalidomidem i w grupach placebo w obu badaniach (odpowiednio, 0,4% i 0,5% [0,4% i 0,5% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 0,3% i 0% w badaniu IFM 2005-02).

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

- Pacjenci z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem niekwalifikujący 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%).

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

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

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

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

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 małopłytkowości 3. i 4. stopnia (40,4% w grupach MPR+R/MPR+p), w porównaniu do grupy MPp+p (13,7%).

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

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z wyższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu 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, w skojarzeniu 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 wyższą częstością występowania małopłytkowości 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

- Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi

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

- Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczu

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

- Pacjenci z chłoniakiem grudkowym

Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem w chłoniaku grudkowym wiąże się z wyższą 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 produktu leczniczego, 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 lub leczenie lenalidomidem w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i zespołami mielodysplastycznymi i chłoniakiem z komórek płaszcza są związane ze wzrostem ryzyka 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 wystąpienia zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano przypadki zawałów mięśnia sercowego, w szczególności u pacjentów 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 (krwiomocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje uczuleniowe i ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem lenalidomidu odnotowano przypadki wystąpienia reakcji uczuleniowych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS. W literaturze odnotowano przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu (patrz punkt 4.4).

Drugie nowotwory pierwotne

W badaniach klinicznych pacjentów ze szpiczakiem, leczonych uprzednio lenalidomidem i deksametazonem, w porównaniu do grup kontrolnych, obejmujące głównie przypadki podstawniokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry.

Ostra białaczka szpikowa

• Szpiczak mnogi

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

• Zespoły mielodysplastyczne

Zmienne wyjściowe, w tym złożone zmiany cytogenetyczne oraz mutacje w obrębie genu TP53 są związane z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń, u których występuje delecja 5q (patrz punkt 4.4). Szacowane skumulowane ryzyko progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8%, w porównaniu do 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną i do 38,6% u pacjentów ze złożonymi zmianami kariotypu.

W analizie post-hoc badania klinicznego dotyczącego stosowania lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi uzyskano wartość wskaźnika progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (AML) równą 27,5% u pacjentów, którzy uzyskali pozytywny wynik oznaczenia IHC-p53 i 3,6% u pacjentów, którzy uzyskali negatywny wynik oznaczenia IHC-p53 ($p = 0,0038$). W grupie pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia IHC-p53, u pacjentów którzy uzyskali

niezależność od przetoczeń rzadziej obserwowano progresję do ostrej białaczki szpikowej (11,1%) niż u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (34,8%).

Zaburzenia wątroby

Po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego lenalidomid 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.

Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)

Obserwowano rzadkie przypadki rabdomiolizy, niektóre z nich w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu i statyn.

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Reakcja typu pozornej progresji nowotworu (TFR) i zespół rozpadu guza (TLS)

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

W badaniu NHL-007 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. Perforacja przewodu pokarmowego może prowadzić do powikłań septycznych, a w konsekwencji 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

Nie ma swoistych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów, chociaż w badaniach z zastosowaniem różnych dawek leku niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 150 mg, a w badaniach oceniających pojedynczą dawkę leku 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 środki immunosupresyjne. Kod ATC: L04AX04.

Mechanizm działania

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

W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i indukuje apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego oraz 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.

Skojarzenie lenalidomidu i rytuksymabu nasila cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. ADCC – antibody-dependent cell cytotoxicity) 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 i tworzenia mikronaczyń, wspomaga wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu oceniano w sześciu badaniach klinicznych fazy III z udziałem pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem mnogim, w dwóch badaniach klinicznych fazy III z udziałem pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, w jednym badaniu klinicznym fazy III i jednym badaniu klinicznym fazy II z udziałem pacjentów z zespołami

mielodysplastycznymi, w jednym badaniu klinicznym fazy II z udziałem pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza oraz w jednym badaniu fazy III i jednym badaniu fazy IIIb z udziałem pacjentów z iNHL, zgodnie z poniższym opisem.

Nowo rozpoznany szpiczak mnogi

• Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym pacjentów po ASCT

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

CALGB 100104

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

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

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności leczenia w badaniu był czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) od randomizacji do daty odnotowania progresji lub zgonu, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło wcześniej. Badanie nie zostało zaprojektowane pod kątem przeżycia całkowitego jako punktu końcowego. Zrandomizowano łącznie 460 pacjentów: 231 pacjentów do grupy otrzymującej lenalidomid i 229 pacjentów do grupy placebo. Obie grupy były wyrównane pod względem cech demograficznych i charakterystyki choroby.

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

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

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

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

Tabela 7: Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

	Lenalidomid (N=231)	Placebo (N=229)
PFS określony przez badacza		
Mediana ^a PFS, w miesiącach (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^c		
Mediana ^a PFS2, w miesiącach (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	
Przeżycie całkowite		
Mediana ^a OS, w miesiącach (95% CI) ^b	111,0 (101,8, NE)	84,2 (71,0, 102,7)
Wskaźnik przeżycia 8-letniego, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] ^c ; wartość p^d	0,61 (0,46, 0,81); <0,001	
Okres obserwacji		

	Lenalidomid (N=231)	Placebo (N=229)
Mediana ^f (min., maks.), w miesiącach: 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 = przeżycie całkowite; PFS = czas przeżycia wolny od progresji;

^a Mediana opiera się na oszacowaniu metodą Kaplana-Meiera.

^b 95% CI wokół mediany.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa, porównujący funkcję ryzyka związanego z danymi grupami terapeutycznymi.

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

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

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

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

Badanie IFM2005-02

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS od randomizacji do daty odnotowania progresji lub zgonu, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpiło wcześniej. Badanie nie zostało zaprojektowane pod kątem przeżycia całkowitego jako punktu końcowego. Zrandomizowano łącznie 614 pacjentów: 307 pacjentów do grupy otrzymującej lenalidomid i 307 pacjentów do grupy placebo.

Zgodnie z zaleceniami komisji monitorującej dane badanie zostało odśledzone po przekroczeniu progu dla zaplanowanej z góry analizy okresowej PFS. Po odśledzeniu badania pacjentów otrzymujących placebo nie przenoszono do grupy leczonej lenalidomidem przed progresją choroby. W ramach zapobiegawczego środka bezpieczeństwa przerwano leczenie pacjentów w grupie otrzymującej lenalidomid po zaobserwowaniu utraty nierównego rozkładu występowania SPM (patrz punkt 4.4).

Wyniki PFS w momencie odśledzenia badania po zaplanowanej z góry analizie okresowej oraz w oparciu o dane zebrane do 7 lipca 2010 r. (okres obserwacji 31,4 miesiąca) wykazały 48-procentowe obniżenie 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 w porównaniu do 22,8 miesiąca (95% CI 20,7; 27,4) w grupie placebo.

Zysk PFS był mniejszy w podgrupie pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą, niż w podgrupie pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi całkowitej.

Uaktualniona analiza PFS w oparciu o dane zebrane do 1 lutego 2016 r. (okres obserwacji 96,7 miesiąca) nadal wykazuje zysk 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 w porównaniu do 23,8 miesiąca (95% CI 21,2, 27,3) w grupie placebo. Wartość HR dla PFS2 wyniosła 0,80 (95% CI 0,66, 0,98; $p = 0,026$) dla lenalidomidu w stosunku do placebo. Mediana ogólnego PFS2 wyniosła 69,9 miesiąca (95% CI 58,1, 80,0) w grupie przyjmującej lenalidomid oraz 58,4 miesiąca (95% CI 51,1, 65,0) w grupie placebo. Obserwowana wartość HR dla OS wyniosła 0,90: (95% CI 0,72, 1,13; $p = 0,355$) dla lenalidomidu w porównaniu do placebo. Mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 105,9 miesiąca (95% CI 88,8; NE) w grupie przyjmującej lenalidomid w porównaniu do 88,1 miesiąca (95% CI 80,7; 108,4) w grupie placebo.

- Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych

W badaniu SWOG S0777 oceniano dodanie bortezomibu do podstawowego leczenia z zastosowaniem lenalidomidu i deksametazonu jako leczenia początkowego, po którym kontynuowano schemat Rd do momentu progresji choroby u pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy albo nie kwalifikowali się do przeszczepu, albo kwalifikowali się do przeszczepu, lecz nie planowali przebycia tego zabiegu w najbliższym czasie.

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 na dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli, maksymalnie przez osiem 21-dniowych cykli (24 tygodnie). Pacjenci w grupie przyjmującej schemat Rd (lenalidomid i deksametazon) otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę doustnie w dniach od 1. do 21. oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę doustnie w dniach 1., 8., 15. i 22. powtarzanych 28-dniowych cykli, maksymalnie przez sześć 28-dniowych cykli (24 tygodnie). Pacjenci w obu grupach kontynuowali leczenie według schematu Rd: lenalidomid w dawce 25 mg/dobę doustnie w dniach od 1-21 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 oceny skuteczności w badaniu był czas przeżycia bez progresji (PFS). W sumie do badania włączono 523 pacjentów, przy czym 263 pacjentów zrandomizowano do grupy RVd, a 260 pacjentów – do grupy Rd. Wyjściowo rozkład cech demograficznych i klinicznych pacjentów w poszczególnych grupach badanych był dobrze zrównoważony.

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 obniżenie 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 w porównaniu do 29,9 miesiąca (95% CI 25,6; 38,2) w grupie Rd. 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. 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, w miesiącach (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 (CR),	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Okres obserwacji (miesiące)		
Mediana ^e (min., maks.): wszyscy pacjenci	61,6 (0,2, 99,4)	59,4 (0,4, 99,1)

CI = przedział ufności; HR = iloraz ryzyka; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = niemożliwe do określenia; OS = przeżycie całkowite; PFS = czas przeżycia bez progresji.

^a Mediana opiera się na oszacowaniu metodą Kaplana-Meiera.

^b Dwustronny 95% CI wokół mediany czasu.

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

^d Wartość p oparta jest na niestratyfikowanym teście log-rank.

^e Medianę czasu obserwacji obliczono od daty randomizacji.

Data zakończenia gromadzenia 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 zysk 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 w leczeniu pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu był czas przeżycia bez progresji (PFS). Łącznie włączono do badania 1623 pacjentów, przy czym 535 pacjentów przydzielono losowo do grupy Rd, 541 pacjentów – do grupy Rd18 oraz 547 pacjentów – do grupy MPT. Cechy demograficzne oraz wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów były zrównoważone we wszystkich trzech grupach. Ogólnie pacjenci włączeni do badania charakteryzowali się wysokim zaawansowaniem choroby: u 41% pacjentów z badanej populacji stwierdzono III stopień zaawansowania szpiczaka wg klasyfikacji ISS, a u 9% – ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Mediana wieku wynosiła 73 lat w 3 grupach.

Wyniki dotyczące PFS, PFS2 i OS uzyskane na podstawie uaktualnionej analizy badania w oparciu o dane zebrane do 3 marca 2014 r., gdy mediana czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli, wyniosła 45,5 miesiąca, przedstawia Tabela 9:

Tabela 9. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

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

AMT = leczenie przeciwszpiczakowe; CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; d = deksametazon w niskiej dawce; HR = iloraz ryzyka; IMWG = International Myeloma Working Group (Międzynarodowa Grupa Robocza ds Szpiczaka); IRAC = Independent Response Adjudication Committee (Niezależna Komisja Weryfikacji Odpowiedzi); M =

melfalan; maks. = wartość maksymalna; min. = wartość minimalna; NE = niemożliwe do określenia; OS = przeżycie całkowite; P = prednizon; PFS = czas przeżycia wolny od progresji; PR = odpowiedź częściowa; R = lenalidomid; Rd = schemat Rd podawany do udokumentowanej progresji choroby; Rd18 = schemat Rd podawany przez ≤18 cykli leczenia; SE = błąd standardowy; T = talidomid; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa; vs = wobec.

^a Mediana opiera się na oszacowaniu metodą Kaplana-Meiera.

^b 95% CI wokół mediany.

^c W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa, porównujący funkcję ryzyka związanego z danymi grupami terapeutycznymi.

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

^e Eksploracyjny punkt końcowy (PFS2)

^f Mediana jest zmienną jednoparametrową nieuwzględniającą cenzurowania.

^g Najlepsza ocena zweryfikowanej odpowiedzi w fazie terapeutycznej badania (dla każdej zdefiniowanej kategorii odpowiedzi; data zakończenia gromadzenia danych – 24 maja 2013 r.).

^h Data zakończenia gromadzenia danych – 24 maja 2013 r.

• Lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, z następczą terapią podtrzymującą u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepu

Bezpieczeństwo i skuteczność lenalidomidu oceniano w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym fazy III z trzema grupami badanymi (MM-015), z udziałem pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, ze stężeniem kreatyniny w surowicy < 2,5 mg/dL. W badaniu tym leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (MPR) z następczym leczeniem podtrzymującym lenalidomidem do progresji choroby lub bez tego leczenia porównano z leczeniem melfalanem i prednizonem przez okres maksymalnie 9 cykli. Pacjentów przydzielano losowo w stosunku 1:1:1 do jednej z trzech grup leczniczych. Pacjenci zostali poddani stratyfikacji względem wieku (≤ 75 vs > 75 lat) oraz stopnia zaawansowania choroby (szpiczak stopnia I i II vs szpiczak stopnia III, zgodnie z systemem ISS).

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu był czas przeżycia bez progresji (PFS). Łącznie do badania włączono 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. Cechy demograficzne oraz wyjściowa charakterystyka kliniczna były dobrze zrównoważone we wszystkich trzech grupach; co istotne, u około 50% pacjentów włączonych do badania w każdej z grup stwierdzono III stopień zaawansowania szpiczaka mnogiego wg klasyfikacji ISS 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 na podstawie danych zgromadzonych do kwietnia 2013 r., gdy mediana czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli, wyniosła 62,4 miesiąca, przedstawia Tabela 10:

Tabela 10. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

	MPR+R (N=152)	MPR+p (N=153)	MPp +p (N=154)
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		

	MPR+R (N=152)	MPR+p (N=153)	MPp +p (N=154)
PFS2 – (miesiące) [□]			
Mediana ^a PFS2, miesiące (95% CI)	39,7 (29,2, 48,4)	27,8 (23,1, 33,1)	28,8 (24,3, 33,8)
HR [95% CI]; wartość p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54, 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59, 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71, 1,19); 0,051		
OS (miesiące)			
Mediana ^a OS, miesiące (95% CI)	55,9 (49,1, 67,5)	51,9 (43,1, 60,6)	53,9 (47,3, 64,2)
HR [95% CI]; wartość p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70, 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65, 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79, 1,45); 0,67		
Okres obserwacji (miesiące)			
Mediana (min., maks.): wszyscy pacjenci	48,4 (0,8, 73,8)	46,3 (0,5, 71,9)	50,4 (0,5, 73,3)
Odpowiedź szpiczaka na leczenie oceniana przez badacza n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabilizacja choroby (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Odpowiedź niemożliwa do oceny (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Określony przez badacza czas utrzymywania się odpowiedzi (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 = iloraz ryzyka; M = melfalan; NE = nie można oszacować; OS = przeżycie całkowite; p = placebo; P = prednizon; PD = progresja choroby; PR = odpowiedź częściowa; R = lenalidomid; SD = stabilizacja choroby; VGPR = bardzo dobra odpowiedź częściowa.

^a Mediana opiera się na oszacowaniu metodą Kaplana-Meiera

[□] PFS2 (eksploracyjny punkt końcowy) zdefiniowano dla wszystkich pacjentów (populacja ITT) jako czas od randomizacji do rozpoczęcia leczenia przeciwszpiczakowego (AMT) trzeciego rzutu lub do śmierci wszystkich zrandomizowanych pacjentów.

Badania uzupełniające dotyczące nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego

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

W analizie post-hoc obserwowano niższą śmiertelność w grupie otrzymującej schemat lenalidomid/mała dawka deksametazonu, na poziomie 6,8% (15/220), w porównaniu do grupy

otrzymującej schemat lenalidomid/standardowa dawka deksametazonu – 19,3% (43/223), wśród pacjentów z nowo rozpoznanyym szpiczakiem mnogim. Mediana czasu obserwacji wynosiła 72,3 tygodnia.

Jednakże w dłuższej obserwacji różnica przeżycia całkowitego na korzyść małej dawki deksametazonu wykazuje tendencję spadkową.

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

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

W obu badaniach pacjenci w grupie otrzymującej schemat lenalidomid/deksametazon (len/dex) przyjmowali 25 mg lenalidomidu doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. i identyczną kapsułkę placebo raz na dobę w dniach 22 do 28 każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci w grupie otrzymującej schemat placebo/deksametazon (placebo/dex) przyjmowali 1 kapsułkę placebo w dniach od 1. do 28. każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci w obu grupach terapeutycznych przyjmowali 40 mg deksametazonu doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4., 9. do 12. i 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu w trakcie pierwszych 4 cykli leczenia. Po pierwszych 4 cyklach leczenia dawka deksametazonu została obniżona do 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4. każdego 28-dniowego cyklu. W obu badaniach leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby. W obu badaniach dozwolona była modyfikacja dawki na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych.

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

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

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

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, a mediana czasu obserwacji wyniosła 130,7 tygodnia. W Tabeli 11 podsumowano wyniki analiz kontrolnych dotyczących skuteczności – zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

W tej zbiorczej przedłużonej analizie kontrolnej, mediana TTP wyniosła 60,1 tygodnia (95% CI: 43,3; 73,1) u pacjentów leczonych według schematu len/dex ($N = 353$) w porównaniu do 20,1 tygodnia (95% CI: 17,7; 20,3) u pacjentów otrzymujących schemat placebo/dex ($N = 351$). Mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 48,1 tygodnia (95% CI: 36,4; 62,1) u pacjentów leczonych według schematu len/dex w porównaniu do 20,0 tygodni (95% CI: 16,1; 20,1) u pacjentów otrzymujących schemat placebo/dex. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 44,0 tygodnie (min.: 0,1, maks.: 254,9) dla schematu len/dex i 23,1 tygodnia (min.: 0,3, maks.: 238,1) dla schematu

placebo/dex. W obu badaniach istotnie wyższa pozostaje również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR) i odpowiedzi ogółem (CR+PR) w grupie len/dex w porównaniu do grupy placebo/dex. Mediana przeżycia całkowitego w zbiorczej przedłużonej analizie kontrolnej obu badań wynosi 164,3 (95% CI: 145,1; 192,6) u pacjentów leczonych według schematu len/dex w porównaniu do 136,4 tygodni (95% CI: 113,1; 161,7) u pacjentów otrzymujących schemat placebo/dex. Pomimo że 170 z 351 pacjentów zrandomizowanych do grupy placebo/dex otrzymywał lenalidomid po wystąpieniu progresji lub po odślepieniu badań, zbiorcza analiza przeżycia całkowitego wykazała statystycznie znacząco większą przeżywalność w grupie len/dex w porównaniu do grupy placebo/dex (HR = 0,833; 95% CI = [0,687; 1,009], p = 0,045).

Tabela 11. Podsumowanie wyników przedłużonych analiz kontrolnych dotyczących skuteczności do chwili zakończenia zbierania danych (data odcięcia) – zbiorczo badania MM-009 i MM-010 (zakończenie gromadzenia danych odpowiednio 23 lipca 2008 r. i 2 marca 2008 r.)

Punkt końcowy	len/dex (N=353)	placebo/dex (N=351)	
Czas do zdarzenia			HR [95% CI], wartość p ^a
Czas do progresji choroby 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 wolny od 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 całkowite Mediana [95% CI], tygodnie Wskaźnik 1-rocznego przeżycia całkowitego	164,3 [145,1, 192,6] 82%	136,4 [113,1, 161,7] 75%	0,833 [0,687, 1,009] p=0,045
Odsetek odpowiedzi			Iloraz szans [95% CI], wartość p ^b
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 grupami leczonymi.

^b Dwustronny test chi-kwadrat skorygowany względem ciągłości.

Zespoły mielodysplastyczne

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

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

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

lenalidomid w dawce 5 mg, u których nie wystąpiła przynajmniej minimalna odpowiedź ze strony komórek erytroidalnych w ciągu 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia, możliwa była zmiana leczenia z placebo na lenalidomid w dawce 5 mg lub kontynuacja leczenia lenalidomidem w wyższych dawkach (z 5 mg na 10 mg).

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

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

Punkt końcowy	MDS-004 N= 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Niezależność od przetoczeń (≥ 182 dni) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Niezależność od przetoczeń (≥ 56 dni) [#]	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Mediana czasu do niezależności od przetoczeń (tygodnie)	4,6	4,1	0,3	4,1
Mediana trwania niezależności od przetoczeń (tygodnie)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Mediana zwiększenia się stężenia Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

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

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

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

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

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

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

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

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

W badaniu MDS-003 duży odsetek pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi przyjmujących lenalidomid w dawce 10 mg (58,1%) osiągnął niezależność od przetoczeń (>182 dni). Mediana czasu do niezależności od przetoczeń wyniosła 4,1 tygodnia. Mediana czasu trwania niezależności od

przetoczeń wyniosła 114,4 tygodni. Mediana zwiększenia się stężenia hemoglobiny wynosiła 5,6 g/dl. Znaczna lub niewielka odpowiedź cytogenetyczna była obserwowana odpowiednio u 40,9% i 30,7% pacjentów.

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

Chłoniak z komórek płaszczu

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

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

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

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

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

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

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

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

n (%) [95% CI] ^c wartość p ^e	0,043	
Czas utrzymania się odpowiedzi, mediana^a [95% CI] (tygodnie)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Przeżywalność ogółem HR [95% CI]^c Test log-rank, wartość p	0,89 [0,62; 1,28] 0,520	

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

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

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

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

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

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

W badaniu MCL-002, w populacji ITT wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby zgonów w ciągu 20 tygodni w grupie otrzymującej lenalidomid - 22/170 (13%) w porównaniu do 6/84 (7%) w grupie pacjentów z dużym rozmiarem guza wartości te wynosiły odpowiednio 16/81 (20%) i 2/28 (7%) (patrz punkt 4.4).

Chłoniaki grudekowe

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

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

Pierwszorzędowym 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 pierwszorzędowego punktu końcowego. Ocen dokonywał niezależny komitet oceny (ang. IRC – independent review committee) z zastosowaniem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWG – International Working Group) z 2007 r., lecz bez oceny wyników pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. PET – positron emission tomography).

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

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 grudekowe przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności leczenia pacjentów chorujących na chłoniaki grudekowe – 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 (%) <u>(IRC, 2007 IWGRC)</u> 95 % CI ^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Odpowiedź całkowita^d, n (%) <u>(IRC, 2007 IWGRC)</u> 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 zgonów w grupie kontrolnej.

^f Dokładny przedział ufności dla rozkładu dwumianowego.

Chłoniak grudekowy 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 pierwszorzędowego punktu końcowego z zastosowaniem zmodyfikowanych Kryteriów Oceny Odpowiedzi Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. IWGRC – International Working Group Response Criteria) z 1999 r. Celem drugorzędowym była ocena innych parametrów skuteczności, takich jak DoR.

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

	Wszyscy pacjenci			Pacjenci z FL		
	Razem N = 187 a	Oporni na leczenie rytuksymabem: Tak N=77	Oporni na leczenie rytuksymabem: N N=110	Razem N=148	Oporni na leczenie rytuksymabem: Tak N=60	Oporni na leczenie rytuksymabem: N N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Liczba osób wykazujących odpowiedź	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% 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 pierwszorzędowego punktu końcowego w tym badaniu jest populacja kwalifikująca się do oceny leczenia indukcyjnego (ang. IEE – induction efficacy evaluable).

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

c 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 przeciwszpizakowego w okresie leczenia indukcyjnego. Wartość procentowa jest oparta na całkowitej liczbie osób wykazujących odpowiedź.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lenalidomid posiada asymetryczny atom węgla i dlatego też może występować w czynnych optycznie postaciach S(-) i R(+). Lenalidomid jest produkowany w postaci mieszaniny racemicznej. Lenalidomid zwykle rozpuszcza się lepiej w rozpuszczalnikach organicznych, ale wykazuje największą rozpuszczalność w 0,1 N buforze HCl.

Wchłanianie

Lenalidomid ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym na czczo zdrowym ochotnikom, przy czym maksymalne stężenie w osoczu występowało po 0,5 do 2 godzin od podania. U pacjentów, jak również u zdrowych ochotników, stężenie maksymalne (C_{max}) i pole pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) rosną proporcjonalnie do rosnącej dawki. Wielokrotne dawkowanie nie powoduje znaczącej kumulacji produktu leczniczego. Względne stężenia enancjomerów S i R lenalidomidu w osoczu wynoszą w przybliżeniu odpowiednio 56% i 44%.

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

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że szybkość wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym jest podobna u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, z zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Dystrybucja

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

Lenalidomid obecny jest w nasieniu ludzkim ($< 0,01\%$ dawki) po podaniu leku w dawce 25 mg/dobę i jest niewykrywalny w nasieniu zdrowego mężczyzny po 3 dniach od zakończenia podawania tej substancji (patrz punkt 4.4).

Metabolizm i eliminacja

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

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie jest substratem dla białka oporności raka piersi (ang. BCRP – breast cancer resistance protein), transporterów MRP1, MRP2 oraz MRP3 z rodziny białek oporności wielolekowej (ang. MPR – multidrug resistance protein), transporterów anionów

organicznych OAT1 oraz OAT3 (ang. OAT – organic anion transporters), polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (ang. OAT1B1 – organic anion transporting polypeptide 1B1), transporterów kationów organicznych (ang. OCT – organic cation transporters) OCT1 oraz OCT2, białka ekstruzji wielolekowej i toksyn MATE1 (ang. MATE – multidrug and toxin extrusion protein) oraz transporterów kationów organicznych (ang. OCTN – organic cation transporters novel) OCTN1 i OCTN2.

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

Większość lenalidomidu wydalana jest z moczem. Udział wydalania nerkowego w wydalaniu całkowitym wynosił 90%, natomiast 4% lenalidomidu wydala się z kałem.

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

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

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań klinicznych mających na celu ustalenie farmakokinetyki lenalidomidu u osób w podeszłym wieku. Analizy farmakokinetyki populacyjnej obejmowały osoby w wieku od 39 do 85 lat. Analizy te wykazały, że wiek nie wpływa na klirens lenalidomidu (ekspozycję osoczną na lek). Ze względu na większe prawdopodobieństwo ograniczonej wydolności nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność dobierając dawkę leku. Wskazane byłoby także kontrolowanie czynności nerek.

Niewydolność nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Analiza farmakokinetyki populacyjnej obejmowała osoby z łagodną niewydolnością wątroby ($N = 16$, bilirubina całkowita > 1 do $\leq 1,5 \times$ GGN lub $AST > GGN$). Wykazano, że łagodna niewydolność wątroby nie wpływa na klirens lenalidomidu (ekspozycję osoczną na lek). Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.

Inne czynniki wewnętrzne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

U pojedynczych płodów obserwowano również różnorodny wpływ na narządy wewnętrzne (przebarwienia, czerwone ogniska na różnych narządach, obecność niewielkiej bezbarwnej masy tkankowej powyżej zastawki przedsionkowo-komorowej, mały pęcherzyk żółciowy, wady rozwojowe przepony).

Stosowanie lenalidomidu może powodować wystąpienie ostrej toksyczności, minimalne dawki letalne po podaniu doustnym wynosiły > 2000 mg/kg/dobę u gryzoni. Wielokrotne podawanie doustne dawek 75, 150 i 300 mg/kg/dobę u szczurów przez maksymalnie 26 tygodni spowodowało odwracalne, związane z leczeniem zwiększenie mineralizacji miedniczek nerkowych w przypadku wszystkich 3 dawek, bardziej zaznaczone u samic. Poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (ang.: NOAEL – no observed adverse effect level) określono na poniżej 75 mg/kg/dobę, co stanowi wartość około 25-krotnie wyższą niż dobową ekspozycja u ludzi oceniana na podstawie wartości AUC. Wielokrotne podawanie doustne dawek 4 i 6 mg/kg/dobę u małp przez maksymalnie 20 tygodni prowadziło do śmiertelności i znacznej toksyczności (znaczna utrata masy ciała, obniżenie liczby krwinek białych i czerwonych oraz płytek krwi, krwotok wielonarządowy, zapalenie przewodu pokarmowego, atrofia układu chłonnego i szpiku kostnego). Wielokrotne podawanie doustne dawek 1 i 2 mg/kg/dobę u małp przez maksymalnie 1 rok spowodowało odwracalne zmiany w komórkowości szpiku kostnego, niewielki spadek stosunku komórek mieloidalnych do erytroidalnych oraz atrofię grasicy. Obserwowano łagodne obniżenie liczby krwinek białych przy dawce 1 mg/kg/dobę, odpowiadającej w przybliżeniu tej samej dawce u ludzi, co ustalono na podstawie porównania wartości AUC.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Kleder, 5 mg, kapsułki, twarde
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Kleder, 10 mg, kapsułki, twarde
Żelaza tlenek czarny (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Kleder, 15 mg, kapsułki, twarde
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Kleder, 20 mg, kapsułki, twarde
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

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

Tusz do nadruku
Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy
Potasu wodorotlenek

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 z folii PVC/ACLAR/Aluminium zawierające po 7 kapsułek, w tekturowym pudełku.

Kleder, 5 mg, 10 mg i 15 mg:

Wielkość opakowania: 7 lub 21 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

Kleder, 20 mg i 25 mg:

Wielkość opakowania: 21 kapsułek.

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

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

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blistrem lub kapsułką. Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamkniętej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistra ani kapsułki (patrz punkt 4.4).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg, pozwolenie nr: 26649

10 mg, pozwolenie nr: 26650

15 mg, pozwolenie nr: 26651

20 mg, pozwolenie nr: 26652

25 mg, pozwolenie nr: 26653

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.09.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.2024