

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lenalidomide Zentiva, 5 mg, kapsułki, twarde
Lenalidomide Zentiva, 10 mg, kapsułki, twarde
Lenalidomide Zentiva, 15 mg, kapsułki, twarde
Lenalidomide Zentiva, 25 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lenalidomide Zentiva, 5 mg, kapsułki, twarde: Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu.
Lenalidomide Zentiva, 10 mg, kapsułki, twarde: Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu.
Lenalidomide Zentiva, 15 mg, kapsułki, twarde: Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu.
Lenalidomide Zentiva, 25 mg, kapsułki, twarde: Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Lenalidomide Zentiva, 5 mg, kapsułki, twarde: Każda kapsułka zawiera 66,4 mg laktozy.
Lenalidomide Zentiva, 10 mg, kapsułki, twarde: Każda kapsułka zawiera 132,9 mg laktozy.
Lenalidomide Zentiva, 15 mg, kapsułki, twarde: Każda kapsułka zawiera 199,3 mg laktozy.
Lenalidomide Zentiva, 25 mg, kapsułki, twarde: Każda kapsułka zawiera 332,2 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

Lenalidomide Zentiva, 5 mg, kapsułki twarde:
Kapsułka z nieprzezroczystym, białym korpusem i nieprzezroczystym, białym wieczkiem, długości około 18,0 mm, z oznakowaniem „L9NL” i „5”.

Lenalidomide Zentiva, 10 mg, kapsułki twarde:
Kapsułka z nieprzezroczystym, żółtym korpusem i nieprzezroczystym, zielonym do jasnozielonego wieczkiem, długości około 21,7 mm, z oznakowaniem „L9NL” i „10”.

Lenalidomide Zentiva, 15 mg, kapsułki twarde:
Kapsułka z nieprzezroczystym, białym korpusem i nieprzezroczystym, niebieskim do jasnoniebieskiego wieczkiem, długości około 21,7 mm, z oznakowaniem „L9NL” i „15”.

Lenalidomide Zentiva, 25 mg, kapsułki twarde:
Kapsułka z nieprzezroczystym, białym korpusem i nieprzezroczystym, białym wieczkiem, długości około 21,7 mm, z oznakowaniem „L9NL” i „25”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpiczak mnogi

Produkt leczniczy Lenalidomide Zentiva w monoterapii jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych.

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

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

Zespoły mielodysplastyczne

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

Chłoniak z komórek płaszczu

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dotyczy wszystkich opisanych niżej wskazań:

- Dawkę modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).
- Modyfikacje dawki w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia zalecane są w przypadku wystąpienia małopłytkowości, neutropenii 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 pacjent pominął dawkę produktu leczniczego i od wyznaczonej pory jej przyjęcia upłynęło mniej niż 12 godzin, dawkę tę można przyjąć. Jeśli jednak od wyznaczonej godziny jej przyjęcia upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować tej dawki, tylko przyjąć kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze.

Dawkowanie

Noworozpoznany szpiczak mnogi

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

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ang. *Absolute Neutrophil Count, ANC*) 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 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli.

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

• *Etapy zmniejszania dawki*

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

^a Dawkę obu produktów można zmniejszać niezależnie.

• *Małopłytkowość*

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszy się do $<25 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu do końca cyklu ¹
Powróci do $\geq 50 \times 10^9/l$	W następnym cyklu leczenia zmniejszyć dawkę lenalidomidu o 1 poziom

¹ Jeśli toksyczność ograniczająca dawkę (ang. dose limiting toxicity, DLT) wystąpi po 15. dniu cyklu, podawanie lenalidomidu zostanie przerwane przynajmniej do końca danego 28-dniowego cyklu.

• *Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) - neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ¹
Najpierw zmniejszy się do $<0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia	Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się do $<0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę

¹ Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF*) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

W przypadku toksyczności hematologicznej dawkę lenalidomidu można przywrócić do kolejnego wyższego poziomu (aż do dawki początkowej) po poprawie czynności szpiku kostnego (brak toksyczności hematologicznej przez co najmniej 2 kolejne cykle: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ na początku nowego cyklu).

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

Leczenie początkowe: lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

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

wynosi $< 50 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

Bortezomib należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym ($1,3 \text{ mg/m}^2$ powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu.

Dodatkowe informacje na temat dawkowania, schematu podawania i dostosowywania dawki produktów stosowanych razem z lenalidomidem, patrz punkt 5.1

i odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego.

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

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

- Etapy zmniejszania dawki*

	Lenalidomid¹
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

¹ Dawkowanie można zmniejszać niezależnie dla wszystkich produktów.

- Małopłytkowość*

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

- Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ¹
Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia	Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę

¹ Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *G-CSF* – *granulocyte colony-stimulating factor*) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

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

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

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkową lenalidomidu jest 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, przez nie więcej niż 9 cykli. Zalecana dawka melfalanu wynosi 0,18 mg/kg mc. 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 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 ¹	0,18 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.
Poziom dawki -1	7,5 mg	0,14 mg/kg mc.	1 mg/kg mc.
Poziom dawki -2	5 mg	0,10 mg/kg mc.	0,5 mg/kg mc.
Poziom dawki -3	2,5 mg	Nie dotyczy	0,25 mg/kg mc.

¹ Jeśli neutropenia jest jedynym objawem działania toksycznego, należy dodać czynnik pobudzający tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) i utrzymać poziom dawki lenalidomidu.

• *Małopłytkowość*

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Najpierw zmniejszy się do $<25 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 25 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu Wznowić leczenie lenalidomidem i melfalanem w dawce z poziomu -1, raz na dobę
Ponownie zmniejszy się do $<30 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę

• *Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ¹
Najpierw zmniejszy się do $<0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$, jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia	Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się poniżej $<0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę

¹ Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

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

Leczenie podtrzymujące lenalidomidem należy rozpoczynać po odpowiednim znormalizowaniu parametrów hematologicznych po ASCT u pacjentów niewykazujących dowodów na progresję choroby. Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli

liczba bezwzględna neutrofili (ang. *Absolute Neutrophil Count, ANC*) wynosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi wynosi $< 75 \times 10^9/l$.

Zalecana dawka

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

• *Etapu zmniejszania dawki*

	Dawka początkowa (10 mg)	Dawka zwiększona (15 mg) ¹
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)	

¹ Po 3 cyklach lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeżeli jest dobrze tolerowana.

• *Małopłytkowość*

Jeśli liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszy się do $< 30 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się poniżej $< 30 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 30 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę.

• *Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia*

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

¹ Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF*) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

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

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

Zalecana dawka

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

- *Etapy zmniejszania dawki*

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

- *Małopłytkowość*

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

- *Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie ¹
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	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznović leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia	Wznović leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Ponownie zmniejszy się $<0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznović leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -1, -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawki mniejszej niż 5 mg raz na dobę.

¹ Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *G-CSF* – *granulocyte colony-stimulating factor*) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

Zespoły mielodysplastyczne (MDS)

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

Zalecana dawka

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

- *Etapy zmniejszenia dawki*

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

- *Małopłytkowość*

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

- *Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia*

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

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

Zalecana dawka

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

- *Etapy zmniejszania dawki*

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

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

- *Małopłytkowość*

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

- *Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia*

Jeśli ANC	Zalecane postępowanie
Spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ przynajmniej na 7 dni, lub spadnie do $< 1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$), lub spadnie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
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 chłoniak.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Zalecana dawka początkowa rytuksymabu wynosi 375 mg/m²pc. 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 zmniejszenia dawki*

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

Informacji na temat dostosowywania dawki z powodu toksyczności związanej z podawaniem rytuksymabu należy szukać w odpowiedniej charakterystyce produktu leczniczego.

- *Małopłytkowość*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie do $< 50 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę

Ponowne zmniejszenie $<50 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu.
Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -3.

• *Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia*

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

¹ Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF*)

Chłoniak z komórek płaszczu (ang. *Mantle cell lymphoma, MCL*) lub Chłoniak grudekowy (ang. *Follicular lymphoma, FL*)

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

Wszyscy pacjenci powinni otrzymywać leczenie zapobiegające TLS (allopurynol, rasburiyaza lub równoważne, zgodne z wytycznymi placówki) i odpowiednie nawodnienie (doustnie) w ciągu pierwszego tygodnia pierwszego cyklu lub dłużej, jeśli istnieją wskazania kliniczne. Aby zapewnić monitorowanie w kierunku TLS, pacjentów należy poddawać badaniom biochemicznym co tydzień w czasie pierwszego cyklu i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

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

Reakcja typu „tumour flare reaction” (TFR)

W zależności od uznania lekarza u pacjentów, u których wystąpiła 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 typu „tumour flare” 3. lub 4. stopnia należy przerwać leczenie lenalidomidem i rozpocząć leczenie z zastosowaniem NLPZ, kortykosteroidów i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Gdy objawy „tumour flare” ulegną złagodzeniu do ≤ 1 . stopnia, należy wznowić leczenie lenalidomidem w tej samej dawce do końca cyklu. Pacjentów można leczyć objawowo zgodnie z wytycznymi dla leczenia reakcji typu „tumour flare” 1. i 2. stopnia (patrz punkt 4.4).

Wszystkie wskazania

W przypadku działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, które uznano za związane ze stosowaniem lenalidomidu, leczenie należy przerwać i ponownie je rozpocząć w mniejszej dawce tylko po zmniejszeniu nasilenia objawów toksyczności do stopnia ≤ 2 ., zgodnie z decyzją lekarza.

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Lenalidomidu nie należy stosować u dzieci i młodzieży od urodzenia do 18 lat ze względu na wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Dostępne obecnie dane farmakokinetyczne przedstawiono w punkcie 5.2. Lenalidomid stosowano w ramach badań klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 91 lat, u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym w wieku do 95 lat oraz u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszcza w wieku do 88 lat (patrz punkt 5.1).

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek, dlatego należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki i kontrolować czynność nerek.

- *Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu*

Pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych należy dokładnie zbadać przed podjęciem decyzji o wdrożeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem dawką początkową deksametazonu jest 20 mg raz na dobę podawanych 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 modyfikacja dawki nie jest konieczna.

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

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

ciężkie działania niepożądane) niż pacjentów w wieku <75 lat.

- *Szpiczak mnogi: pacjenci, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia*
Odsetek pacjentów w wieku 65 lub więcej lat ze szpiczakiem mnogim nie różnił się znacząco w grupach otrzymujących lenalidomid z deksametazonem lub placebo z deksametazonem. Nie obserwowano ogólnej różnicy w odniesieniu do bezpieczeństwa i skuteczności między tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, ale nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na zmiany tych parametrów leczenia.

Zespoły mielodysplastyczne

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

Chłoniak z komórek płaszczka

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

Chłoniak grudkowy

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki; u pacjentów z cięższymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić obniżona tolerancja na leczenie (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki i kontrolować czynność nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i szpiczakiem mnogim lub chłoniakiem grudkowym nie jest wymagane dostosowanie dawki.

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek (ang. *end-stage renal disease*, ESRD), w początkowym okresie leczenia oraz w czasie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

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

- *Szpiczak mnogi*

Czynność nerek (Cl_{kr})	Dostosowanie dawki
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, bez konieczności dializy)	7,5 mg raz na dobę ² 15 mg co drugi dzień
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_{kr} < 30$ ml/min, konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie.

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

² W krajach, gdzie dostępne są kapsułki o mocy 7,5 mg.

- *Zespoły mielodysplastyczne*

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

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

- *Chłoniak z komórek płaszczka*

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

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

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

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

• *Chłoniak grudkowy*

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

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

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

Po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem dalsze modyfikacje dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uzależnić od tolerancji leczenia przez danego pacjenta, jak opisano powyżej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań działania lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego nie określono szczególnych zaleceń dotyczących jego dawki.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki produktu leczniczego Lenalidomide Zentiva należy przyjmować doustnie w przybliżeniu o tej samej porze w wyznaczonych dniach. Kapsułek nie należy otwierać, przełamywać ani żuć. Należy je połykać w całości, najlepiej popijając wodą, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Kapsułki należy wyjmować z blistra naciskając tylko na jeden koniec kapsułki, co zmniejszy ryzyko jej uszkodzenia lub przełamania.

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 Ciążę (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

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

Lenalidomid wywoływał u małą wady rozwojowe podobne do opisywanych po zastosowaniu talidomidu (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać jego działania teratogennego u ludzi.

Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki Programu Zapobiegania Ciąży, chyba że istnieją wiarygodne przesłanki, że pacjentka nie może zajść w ciążę.

Kryteria dla kobiet, które nie mogą zajść w ciążę

Pacjentki lub partnerki pacjentów uznaje się za zdolne do zajścia w ciążę, chyba że spełniają co najmniej jedno z poniższych kryteriów:

- wiek ≥ 50 lat i fizjologiczny brak miesiączki przez ≥ 1 rok (brak miesiączki na skutek leczenia przeciwnowotworowego lub w okresie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę).
- przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa
- wykonana wcześniej obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

Poradnictwo

Stosowanie lenalidomidu u kobiet w wieku rozrodczym jest przeciwwskazane, jeśli nie zostały spełnione wszystkie wymienione warunki:

- pacjentka rozumie spodziewane ryzyko teratogennego działania na płód;
- 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 pacjentka w wieku rozrodczym nie miesiączkuje, musi przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji;
- pacjentka jest w stanie stosować się do wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji;
- pacjentka została poinformowana i rozumie możliwe następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku ryzyka zajścia w ciążę;
- pacjentka rozumie konieczność rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu lenalidomidu z apteki i uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego;
- pacjentka rozumie konieczność 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 konieczność podjęcia niezbędnych środków ostrożności związanych ze stosowaniem lenalidomidu.

W przypadku mężczyzn przyjmujących lenalidomid dane farmakokinetyczne wykazały, że w trakcie leczenia jest on obecny w nasieniu w skrajnie małym stężeniu i staje się tam niewykrywalny po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). Dla zachowania ostrożności i po uwzględnieniu szczególnych grup pacjentów z wydłużonym czasem eliminacji (np. w zaburzeniach czynności nerek), wobec wszystkich pacjentów płci męskiej przyjmujących lenalidomid muszą być spełnione następujące warunki:

- pacjent rozumie spodziewane ryzyko teratogennego działania na płód, jeśli współżyje z kobietą w ciąży lub z kobietą, która może zajść w ciążę;
- pacjent rozumie konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, niestosującą 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;
- pacjent rozumie, że jeśli jego partnerka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania przez pacjenta produktu Lenalidomide Zentiva lub wkrótce po zakończeniu jego stosowania, mężczyzna powinien poinformować o tym fakcie swojego lekarza prowadzącego, oraz zaleca się skierowanie partnerki do lekarza specjalizującego się lub posiadającego doświadczenie w zakresie teratologii, w celu przeprowadzenia badań oraz uzyskania porady.

Lekarz przepisujący lenalidomid musi upewnić się, że kobieta w wieku rozrodczym:

- przestrzega wymogów programu zapobiegania ciąży, w tym musi uzyskać potwierdzenie odpowiedniego poziomu zrozumienia;
- pacjentka wyraziła zgodę na powyższe warunki.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem, nawet w przypadku przerwy w jego stosowaniu, chyba że pacjentka zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej, potwierdzanej co miesiąc abstynencji seksualnej. Jeśli pacjentka nie stosuje skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika służby zdrowia po poradę dotyczącą zapobiegania ciąży w celu umożliwienia wdrożenia antykoncepcji.

Poniższe metody mogą stanowić przykłady odpowiedniej antykoncepcji:

- implant;
- wewnątrzmaciczny system hormonalny (IUS) uwalniający lewonorgestrel;
- octan medroksyprogesteronu w postaci depot;
- sterylizacja przez podwiązanie jajowodów;
- współżycie tylko z partnerem po wazektomii (skuteczność wazektomii musi być potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami nasienia);
- tabletki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim przyjmujących lenalidomid w terapii skojarzonej i, w mniejszym stopniu, u otrzymujących lenalidomid w monoterapii pacjentów ze szpiczakiem mnogim nie zaleca się stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (patrz także punkt 4.5). Jeśli pacjentka stosuje obecnie złożone doustne środki antykoncepcyjne, powinna dokonać zmiany na jedną ze skutecznych metod wymienionych wyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4-6 tygodni po zakończeniu stosowania złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

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

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

Testy ciążowe

Zgodnie z lokalną praktyką, u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest wykonanie pod nadzorem lekarza testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml, jak opisano niżej. Wymóg ten obejmuje również kobiety w wieku rozrodczym, które zachowują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. Najlepiej, jeśli test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku z apteki odbywa się w tym samym

dniu. Lenalidomid powinien zostać wydany kobiecie w wieku rozrodczym w ciągu 7 dni od jego przepisania.

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja i zakończenie leczenia

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

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

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

Materiały edukacyjne, ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania produktu leczniczego

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu przekazuje fachowemu personelowi medycznemu materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące spodziewanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia oraz wskazówki na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lenalidomid musi poinformować pacjentki i pacjentów o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym i o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w Programie Zapobiegania Cięży oraz przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) równoważne narzędzie, według ustaleń z odpowiednimi krajowymi władzami rejestracyjnymi. W porozumieniu z odpowiednimi władzami rejestracyjnymi wdrożono Krajowy system kontrolowanej dystrybucji, który obejmuje stosowanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania informacji związanych ze wskazaniem, mający na celu monitorowanie stosowania produktu leczniczego poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej wystawienie recepty i wydanie produktu leczniczego powinno mieć miejsce w tym samym dniu. Wydanie produktu leczniczego kobietom w wieku rozrodczym powinno nastąpić w ciągu 7 dni od wystawienia recepty, po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego wykonanego pod nadzorem medycznym. Kobietom mogącym zajść w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawał mięśnia sercowego, zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia skojarzonego lenalidomidem i deksametazonem. Należy uważnie monitorować pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka, w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy, i podjąć działania mające na celu

minimalizację wszystkich możliwych do modyfikacji czynników ryzyka (np. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia).

Epizody zakrzepowo-zatorowe żył i tętnic

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

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim monoterapia lenalidomidem wiązała się z mniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w leczeniu skojarzonym (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego i epizodów naczyniowo-mózgowych). W mniejszym stopniu ryzyko to dotyczy leczenia skojarzonego lenalidomidem z melfalanem i prednizonem. Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic jest mniejsze u pacjentów otrzymujących lenalidomid w monoterapii niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w leczeniu skojarzonym.

Pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy, należy uważnie monitorować. Należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, które można zmodyfikować (tj. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Jednoczesne podawanie czynników pobudzających erytropoezę lub wcześniejsze epizody choroby zakrzepowo-zatorowej mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów. Dlatego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid z deksametazonem należy ostrożnie stosować czynniki pobudzające erytropoezę lub inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy (tj. hormonalna terapia zastępcza). Jeśli stężenie hemoglobiny jest powyżej 12 g/dl, należy odstawić czynniki pobudzające erytropoezę.

Pacjentom i lekarzom zaleca się zwrócenie szczególnej uwagi na przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby zakrzepowo-zatorowej. Pacjentów należy poinformować o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku zaobserwowania takich objawów, jak duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk ręki lub nogi. Należy zalecić profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza pacjentom z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję o takiej profilaktyce należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

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

Nadciśnienie płucne

U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego, w tym przypadki zakończone zgonem. 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 małopłytkowość

Do głównych działań toksycznych ograniczającymi dawkę lenalidomidu należą neutropenia i małopłytkowość. Kontrolę cytopenii (pełna morfologia krwi, w tym oznaczenie liczby krwinek białych z rozmazem, liczby płytek krwi, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu) należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwszych 8 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów z chłoniakiem grudkowym badania kontrolne należy przeprowadzać co tydzień przez pierwsze 3 tygodnie cyklu 1. (28 dni), co 2 tygodnie od 2. do 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. Konieczne może być przerwanie podawania produktu

lecniczego i (lub) zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

W przypadku neutropenii lekarz powinien rozważyć zastosowanie u pacjenta czynników wzrostu. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania epizodów gorączki. Pacjentom i lekarzom zaleca się zwrócenie szczególnej uwagi na przedmiotowe i podmiotowe objawy krwawienia, w tym powstawanie wybroczyn i krwawienie z nosa, zwłaszcza jeśli pacjent otrzymuje jednocześnie leki, które mogą wywoływać krwawienie (patrz punkt 4.8 „Zaburzenia krwotoczne”). Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania lenalidomidu i innych produktów leczniczych o działaniu mielosupresyjnym.

- *Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący lenalidomid w leczeniu podtrzymującym*

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

Ogólnie neutropenię 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem niż w grupach placebo w dwóch badaniach oceniających leczenie podtrzymujące lenalidomidem u pacjentów z nowo rozpoznany 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).

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

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

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

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

- *Noworozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu*

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

punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z podobną częstością jak w grupie odniesienia (0,6% u pacjentów z grup Rd i Rd18 leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,7% w grupie otrzymującej melfalan, prednizon, talidomid, patrz punkt 4.8).

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

- *Noworozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem*

W badaniach klinicznych u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem wiąże się z częstszym występowaniem 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 z 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 z 0,0% w grupie MPp+p; patrz punkt 4.8).

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem wiąże się z częstszym występowaniem małopłytkowości 3. i 4. stopnia (40,4% u pacjentów otrzymujących MPR+R/MPR+p w porównaniu z 13,7% w grupie MPp+p; patrz punkt 4.8).

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

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia, skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem wiąże się z częstszym występowaniem neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu z 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8).

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim wiąże się z częstszym występowaniem małopłytkowości 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu z odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8).

- *Zespoły mielodysplastyczne*

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

- *Chłoniak z komórek płaszczka*

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

- *Chłoniak grudkowy*

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

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, który może wywoływać ciężką neuropatię obwodową.

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

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

Reakcja typu „tumour flare” i zespół rozpadu guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu rozpadu guza (ang. TLS - Tumour Lysis Syndrome). Odnotowano przypadki TLS i reakcje typu „tumour flare” (ang. TFR - Tumour Flare Reaction), w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). Ryzyko TLS i TFR dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia.

Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie lenalidomidu u tych pacjentów. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani, szczególnie w 1. cyklu lub w trakcie zwiększania dawki, i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

- *Chłoniak z komórek płaszczka*

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

- *Chłoniak grudkowy*

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

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

Rozmiar guza

- Chłoniak z komórek 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 (patrz punkt 4.8), w tym objawy przedmiotowej reakcji typu „tumour flare” (TFR). Informacje dotyczących dostosowania dawki w przypadku TFR znajdują się w punkcie 4.2. Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy ≥ 5 cm lub 3 zmiany o średnicy ≥ 3 cm.

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

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

Drugie nowotwory pierwotne

W badaniach klinicznych u leczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid z deksametazonem obserwowano zwiększenie częstości drugich pierwotnych nowotworów (ang. second primary malignancies, SPM) w porównaniu z grupami kontrolnymi (odpowiednio 3,98 vs. 1,38 na 100 osobolat). Nieinwazyjne SPM obejmują raka skóry podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego. Większość inwazyjnych SPM były to guzy lite.

W badaniach klinicznych z udziałem niekwalifikujących się do przeszczepienia pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim obserwowano 4,9-krotne zwiększenie częstości hematologicznych SPM (przypadki ostrej białaczki szpikowej) u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem do progresji (1,75 na 100 osobolat) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi melfalan w skojarzeniu z prednizonem (0,36 na 100 osobolat).

U pacjentów otrzymujących lenalidomid (9 cykli) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem obserwowano 2,12-krotne zwiększenie częstości drugich pierwotnych nowotworów litych w porównaniu z pacjentami otrzymującymi melfalan z prednizonem (1,57 vs. 0,74 na 100 osobolat).

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

U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy obserwowano 1,3-krotne zwiększenie częstości SPM w postaci guzów litych w porównaniu z pacjentami otrzymującymi talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (1,58 vs. 1,19 na 100 osobolat).

U pacjentów z nowo rozpoznanyym szpiczakiem mnogim otrzymującym lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem częstość występowania hematologicznych SPM wynosiła 0,00–0,16 na 100 osobolat, natomiast częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 0,21–1,04 na 100 osobolat.

Zwiększone ryzyko drugich pierwotnych nowotworów związane z lenalidomidem jest istotne również w odniesieniu do NDMM po przeszczepieniu komórek macierzystych. Mimo że ryzyko to nie zostało jeszcze w pełni poznane, należy je brać pod uwagę, rozważając i stosując produkt Lenalidomide Zentiva w takim przypadku.

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

Przed rozpoczęciem stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po leczeniu z zastosowaniem dużych dawek melfalanu i ASCT należy uwzględnić ryzyko wystąpienia hematologicznego SPM. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie oceniać z wykorzystaniem standardowych metod przesiewowych stosowanych w onkologii, czy u pacjentów nie występują drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

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

- Kariotyp

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

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

- Status genu TP53

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

Progresja do innych nowotworów w przypadku chłoniaka z komórek płaszczu

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

Drugie nowotwory pierwotne w przebiegu chłoniaka grudkowego

W badaniu z udziałem pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym (ang. *indolent non-Hodgkin lymphoma*, iNHL), w którym uczestniczyli także pacjenci z chłoniakiem grudkowym, nie zaobserwowano podwyższonego ryzyka SPM w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą otrzymującą schemat placebo/rytuksymab. Hematologiczne SPM w postaci ostrej białaczki szpikowej (ang. *acute myeloid leukaemia*, AML) wystąpiły z częstością 0,29 na 100 osobolat w grupie otrzymującej skojarzenie lenalidomid/rytuksymab i 0,29 na 100 osobolat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab. Częstość występowania hematologicznych i litych SPM (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry) wynosiła 0,87 na 100 osobolat w grupie otrzymującej skojarzenie 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 nieczerniakowego raka skóry stanowią stwierdzone zagrożenie i obejmują przypadki raka płaskonabłonkowego skóry lub raka podstawnokomórkowego skóry.

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących lenalidomid w leczeniu skojarzonym zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczno-cholestatyczne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej hepatotoksyczności wywoływanej lekami jest nieznany, jednak w niektórych przypadkach przebyte wirusowe zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz terapia antybiotykowa mogą stanowić czynniki ryzyka.

Często zgłaszano występowanie nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, zwykle bezobjawowych i ustępujących po przerwaniu leczenia. Po powrocie parametrów do wartości początkowych można rozważyć leczenie mniejszą dawką.

Lenalidomid jest wydalany przez nerki. Istotne jest dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w celu uniknięcia nadmiernego zwiększenia stężenia leku we krwi, gdyż może to zwiększyć ryzyko hematologicznych działań niepożądanych lub hepatotoksyczności. Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów z przebyłym lub obecnie istniejącym wirusowym zakażeniem wątroby albo lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby.

Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim są podatni na zakażenia, w tym zapalenie płuc. Większą częstość zakażeń obserwowano po zastosowaniu lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z NDMM niekwalifikujących się do przeszczepienia w porównaniu z leczeniem melfalanem, prednizonem i talidomidem (MPT) oraz u pacjentów z NDMM po ASCT, otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem w porównaniu z placebo. Zakażenia ≥ 3 . stopnia występowały przy neutropenii u mniej niż 1/3 pacjentów. Pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy uważnie monitorować. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zakażenia (tj. kaszel, gorączka itd.), co pozwoli na wczesne podjęcie leczenia i złagodzenie choroby.

Reaktywacja zakażenia wirusowego

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

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusowego zakończyła się zgonem.

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca prowadziła do wystąpienia

rozszianego półpaśca, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez wirusa półpaśca lub ocznej postaci półpaśca, co wymagało tymczasowego wstrzymania lub przerwania podawania lenalidomidu i odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego.

U pacjentów przyjmujących lenalidomid, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach choroba postępowała do ostrej niewydolności wątroby, powodując przerwanie leczenia lenalidomidem i wprowadzenie odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. Przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. U pacjentów potwierdzonym zakażeniem HBV zaleca się konsultację z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania lenalidomidu u pacjentów z wcześniejszym zakażeniem HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. U tych pacjentów należy przez cały okres leczenia uważnie kontrolować, czy nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy czynnego zakażenia HBV.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

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

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

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

Pacjenci z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim

Częstość przypadków nietolerancji (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, ciężkie działania niepożądane, przerwanie leczenia) była większa wśród pacjentów w wieku >75 lat, ze szpiczakiem III stopnia (według międzynarodowego systemu stopniowania, ISS), sprawnością w skali ECOG ≥ 2 lub klirensiem kreatyniny <60 ml/min, otrzymujących lenalidomid w terapii skojarzonej. Pacjenci powinni zostać poddani szczególnej obserwacji pod kątem tolerancji lenalidomidu w terapii skojarzonej, z uwzględnieniem wieku, szpiczaka III stopnia zaawansowania, sprawności w skali ECOG ≥ 2 lub klirensu kreatyniny <60 ml/min (patrz punkt 4.2 i 4.8).

Zaćma

U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem zgłaszano większą częstość zaćmy, zwłaszcza przy długotrwałym stosowaniu. Zaleca się regularne kontrolowanie wzroku pacjenta.

Substancje pomocnicze

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, co oznacza, że można go uznać za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Czynniki pobudzające erytropoezę lub inne środki, które mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza, należy stosować ostrożnie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid z deksametazonem (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie przeprowadzono badań interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Lenalidomid nie jest induktorem enzymów. W badaniu *in vitro* na ludzkich hepatocytach lenalidomid w różnych badanych stężeniach nie indukował CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Dlatego w przypadku stosowania lenalidomidu w monoterapii nie jest oczekiwana indukcja prowadząca do zmniejszonej skuteczności produktów leczniczych, w tym hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Jednak deksametazon o znanym słabym do umiarkowanego działaniu pobudzającym aktywność CYP3A4 prawdopodobnie wpływa również na inne enzymy i białka transportujące. Nie można wykluczyć, że w trakcie leczenia zmniejsza się skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Należy stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Warfaryna

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

Digoksyna

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

Statyny

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

Deksametazon

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

Interakcje z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)

W warunkach *in vitro* lenalidomid jest substratem P-gp, ale nie jest jej inhibitorem. Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek chinidyny (600 mg dwa razy na dobę), silnego inhibitora P-gp lub temsyrolimusu (25 mg), umiarkowanego inhibitora/substratu P-gp, nie miało istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę lenalidomidu (25 mg). Jednoczesne 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 w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję. Jeśli leczona lenalidomidem kobieta zajdzie w ciążę, leczenie trzeba przerwać, a pacjentkę skierować do specjalisty lub lekarza z doświadczeniem w teratologii w celu dokonania oceny i uzyskania porady. Jeśli partnerka mężczyzny leczonego lenalidomidem zajdzie w ciążę, należy skierować ją do specjalisty lub lekarza z doświadczeniem w teratologii w celu dokonania oceny i uzyskania porady.

U ludzi lenalidomid w trakcie leczenia jest obecny w nasieniu w skrajnie małym stężeniu i staje się tam niewykrywalny po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). Dla zachowania ostrożności i po uwzględnieniu szczególnych grup pacjentów z wydłużonym czasem eliminacji (np. w zaburzeniach czynności nerek), wszyscy pacjenci płci męskiej przyjmujący lenalidomid powinni stosować prezerwatywy w czasie leczenia, podczas przerwy w podawaniu produktu leczniczego 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 teratogenym u ludzi, powodującą ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone.

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

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lenalidomid przenika do mleka kobiecego. Z tego względu podczas leczenia lenalidomidem nie należy karmić piersią.

Płodność

W badaniach płodności na szczurach, którym podawano lenalidomid w dawkach do 500 mg/kg mc. (około 200 do 500 razy większych niż stosowane u ludzi dawki wynoszące, odpowiednio, 25 mg i 10 mg, na podstawie powierzchni ciała) nie stwierdzono niepożądanego wpływu na płodność ani na toksyczność u rodziców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lenalidomid ma niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania lenalidomidu zgłaszano występowanie takich objawów, jak zmęczenie, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność, zawroty głowy pochodzenia obwodowego i niewyraźne widzenie. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem

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

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

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

W badaniu IFM 2005-02 działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po zastosowaniu lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż po podaniu placebo, były: neutropenia (60,8%), zapalenie oskrzeli (47,4%), biegunka (38,9%), zapalenie nosa i gardła (34,8%), skurcze mięśni (33,4%), leukopenia (31,7%), astenia (29,7%), kaszel (27,3%), małopłytkowość (23,5%), zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit (22,5%) oraz gorączka (20,5%).

W badaniu CALGB 100104 działaniami niepożądanymi, które obserwowano częściej po zastosowaniu lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż po podaniu placebo, były: neutropenia (79,0% [71,9% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego]), małopłytkowość (72,3% [61,6%]), biegunka (54,5% [46,4%]), wysypka (31,7% [25,0%]), zakażenie górnych dróg oddechowych (26,8% [26,8%]), zmęczenie (22,8% [17,9%]), leukopenia (22,8% [18,8%]) i niedokrwistość (21,0% [13,8%]).

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

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

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

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

Noworozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu

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

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

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

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

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

- gorączka neutropeniczna (6,0%)
- niedokrwistość (5,3%).

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

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

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

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

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

Działaniami niepożądanymi, które w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 i MM-010) występowały częściej po podaniu lenalidomidu z deksametazonem niż po podaniu placebo z deksametazonem, były: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), 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 wszyscy spośród 148 pacjentów otrzymywali lenalidomid. W podwójnie zaślepionej części badania fazy III, 69 pacjentów przyjmowało lenalidomid w dawce 5 mg, 69 pacjentów przyjmowało lenalidomid w dawce 10 mg, a 67 pacjentów przyjmowało placebo.

Większość działań niepożądanych występowała podczas pierwszych 16 tygodni leczenia lenalidomidem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały:

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

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

Chłoniak z komórek płaszczka

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

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

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

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

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

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

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

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

Chłoniak grudkowy

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

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

- gorączka neutropeniczna (2,7%),
- zatorowość płucna (2,7%),
- zapalenie płuc (2,7%).

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem przedstawiono niżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie z malejącym nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabelaryczne podsumowanie działań, które wystąpiły podczas monoterapii szpiczaka mnogiego
W poniższej tabeli przedstawiono dane zebrane podczas badań u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po ASCT, otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym. Danych nie korygowano względem dłuższego czasu trwania leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid, kontynuowanego do wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupami placebo w głównych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego (patrz punkt 5.1).

Tabela 1. Działania niepożądane 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> Zapalenia płuc^{1,2}, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie z neutropenią, zapalenie oskrzeli¹, grypa¹, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit¹, zapalenie zatok, zapalenie nosa i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa <u>Często</u> Zakażenie¹, zakażenie dróg moczowych^{1,3}, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc¹	<u>Bardzo często</u> Zapalenia płuc^{1,2}, zakażenie z neutropenią <u>Często</u> Posocznica^{1,4}, bakteremia, zakażenie płuc¹, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli¹, grypa¹, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit¹, półpasiec¹, zakażenie¹
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Często</u> Zespół mielodysplastyczny^{1,3}	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia^{1,5}, gorączka neutropeniczna^{1,5}, małopłytkowość^{1,5}, niedokrwistość, leukopenia¹, limfopenia	<u>Bardzo często</u> Neutropenia^{1,5}, gorączka neutropeniczna^{1,5}, małopłytkowość^{1,5}, niedokrwistość, leukopenia¹, limfopenia <u>Często</u> Pancytopenia¹
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 obwodowa⁶	<u>Często</u> Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Zatorowość płucna^{1,3}	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich^{1,5,7}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Kaszel <u>Często</u> Duszność¹, katar	<u>Często</u> Duszność¹

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności <u>Często</u> Wymioty, ból w nadbrzuszu	<u>Często</u> Biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypka, suchość skóry	<u>Często</u> Wysypka, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Skurcze mięśni <u>Często</u> Ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia, gorączka	<u>Często</u> Zmęczenie, astenia

¹ Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie u pacjentów z NDMM po ASCT

² „Zapalenia płuc” termin złożony 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, streptokokowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, choroba płuc, stan zapalny płuc

³ Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku

⁴ „Posocznica” termin złożony obejmujący następujące terminy preferowane (PT): posocznica bakteryjna, posocznica pneumokokowa, wstrząs septyczny, posocznica gronkowcowa

⁵ Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

Tabelaryczne zestawienie dla terapii skojarzonej w szpiczaku mnogim

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

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

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc^{1,2}, zakażenie górnych dróg oddechowych¹, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)¹, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli¹, zapalenie błony śluzowej nosa <u>Często</u> Posocznica^{1,2}, zapalenie błony śluzowej nosa zakażenie płuc², zakażenie układu moczowego², zapalenie zatok¹	<u>Często</u> Zapalenie płuc^{1,2}, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)¹, zapalenie tkanki łącznej¹, posocznica^{1,2}, zakażenie płuc², zapalenie oskrzeli¹, zakażenie układu oddechowego², zakażenie układu moczowego², zakażne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy^{1,3}, Rak płaskonabłonkowy^{1,3,4}	<u>Często</u> Ostra białaczka szpikowa¹, zespół mielodysplastyczny¹, rak płaskonabłonkowy skóry^{1,3,5} <u>Niezbyt często</u> Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T¹, rak podstawnokomórkowy^{1,3}, zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia^{1,2,3}, trombocytopenia^{1,2,3}, niedokrwistość¹, zaburzenia krwotoczne³, leukopenia, limfopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna^{1,3}, pancytopenia¹ <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	<u>Bardzo często</u> Neutropenia^{1,2,3}, trombocytopenia^{1,2,3}, niedokrwistość¹, leukopenia, limfopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna^{1,3}, pancytopenia¹, niedokrwistość hemolityczna <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości³	
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Niedoczynność tarczycy	

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia^{1,2}, hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia¹, hiponatremia¹, odwodnienie², zmniejszone łaknienie², zmniejszenie masy ciała <u>Często</u> Hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia⁶	<u>Często</u> Hipokaliemia^{1,2}, hiperglikemia, hipokalcemia¹, cukrzyca¹, hipofosfatemia, hiponatremia¹, hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie², zmniejszone łaknienie², zmniejszenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne	<u>Bardzo często</u> Depresja, bezsenność <u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego	<u>Często</u> Depresja, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe², parestezja, zawroty głowy², drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia², neuralgia, dyzestezja	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe² <u>Często</u> Epizody mózgowo–naczyniowe¹, zawroty głowy², omdlenia², neuralgia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy³, przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> Zaćmy, niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia	<u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepota
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne	
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków^{1,2}, bradykardia <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki)^{1,3}, migotanie przedsionków^{1,2}, zastoinowa niewydolność serca¹, tachykardia, niewydolność serca^{1,2}, choroba niedokrwienna serca¹

Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej³, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^{1,2,3}, niedociśnienie tętnicze¹¹ <u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze, wybroczyny³	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej³, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^{1,2,3} <u>Często</u> Zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze², nadciśnienie tętnicze <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność^{1,2}, krwawienie z nosa³, kaszel <u>Często</u> Zaburzenia głosu	<u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe¹, duszność^{1,2}, ból opłucnowy², hipoksja²
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka^{1,2}, zaparcie¹, ból brzucha², nudności, wymioty², niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^{2,3}, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	<u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego^{1,2,3}, niedrożność jelita cienkiego¹¹, biegunka², ból brzucha², zaparcie¹, nudności, wymioty²

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Bardzo często</u> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej <u>Często</u> Uszkodzenie komórek wątroby², nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby¹, hiperbilirubinemia <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby³	<u>Często</u> Zastój żółci¹, hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby², zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby¹ <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby³
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki², świąd <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień <u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi², odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	<u>Często</u> Wysypki² <u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi²
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Osłabienie mięśni², kurcze mięśni, ból kości¹, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców^{1,2}), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów¹ <u>Często</u> Obrzęki stawów	<u>Często</u> Osłabienie mięśni², ból kości¹, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców^{1,2}) <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Bardzo często</u> Niewydolność nerek (włączając ostre przypadki)^{1,2} <u>Często</u> Krwiomocz³, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego	<u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> Zaburzenia wzwodu	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie ^{1,2} , obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka ^{1,2} , astenia, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, dreszcze) <u>Często</u> Ból w klatce piersiowej ^{1,2} , letarg	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie ^{1,2} <u>Często</u> Obrzęk obwodowy, gorączka ^{1,2} , astenia
Badania diagnostyczne	<u>Bardzo często</u> Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi <u>Często</u> Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> Upadki, stłuczenie	

¹ Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem.

² Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem.

³ Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

⁴ W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

⁵ W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów ze szpiczakiem uprzednio leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

⁶ Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku.

Tabelaryczne zestawienie dla monoterapii

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

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

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) [◇]	<u>Bardzo Często</u> Zapalenie płuc [◇] <u>Często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) [◇] , zapalenie oskrzeli
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , leukopenia, niedokrwistość [◇]	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , leukopenia, niedokrwistość [◇] <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna ^{^,◇}
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Bardzo często</u> Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszone łaknienie <u>Często</u> Przeładowanie żelazem, zmniejszenie masy ciała	<u>Często</u> Hiperglikemia [◇] , zmniejszone łaknienie
Zaburzenia psychiczne		<u>Często</u> Zmiany nastroju ^{◇,~}
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Zawroty głowy, ból głowy <u>Często</u> Parestezja	
Zaburzenia serca		<u>Często</u> Ostry zawał mięśnia sercowego ^{^,◇} , migotanie przedsionków [◇] , niewydolność serca [◇]
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze, krwaki	<u>Często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej ^{^,◇}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Krwawienie z nosa [^]	

Klasyfikacja układów narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka [◇] , ból brzucha (włączając ból nadbrzusza), nudności, wymioty, zaparcie <u>Często</u> Suchość w jamie ustnej, niestrawność	<u>Często</u> Biegunka [◇] , nudności, ból zęba
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki, sucha skóra, świąd	<u>Często</u> Wysypki, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy (włączając ból pleców [◇] oraz ból kończyny), ból stawów, ból mięśni	<u>Często</u> Ból pleców [◇]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<u>Często</u> Niewydolność nerek [◇]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, zapalenie gardła, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy)	<u>Często</u> Gorączka
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		<u>Często</u> Upadki

^ Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

◇ Zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych.

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

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

Algorytm stosowany przy zespołach mielodysplastycznych:

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

- pacjentami przyjmującymi placebo.
- Badanie fazy II dotyczące zespołów mielodysplastycznych:
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania $\geq 5\%$ wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid.
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid.
 - Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid.

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

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

piersiowej i śródpiercia		
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Biegunka [◊] , nudności [◊] , wymioty [◊] , zaparcie <u>Często</u> Ból brzucha [◊]	<u>Często</u> Biegunka [◊] , ból brzucha [◊] , zaparcie
Klasyfikacja układów narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
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 zespołów mielodysplastycznych. Algorytm stosowany przy chłoniaku z komórek płaszczka:

- Badanie fazy II z grupą kontrolną dotyczące chłoniaka z komórek płaszczka:
 - 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.
 - 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.
 - 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:
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, występujące u $\geq 5\%$ pacjentów.
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u co najmniej 2 pacjentów.

Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u co najmniej 2 pacjentów

Tabelaryczne zestawienie dla leczenia skojarzonego w FL

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

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

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Często</u> Zapalenie płuc ¹ , grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego	<u>Często</u> Zapalenie płuc ¹ , posocznica ¹ , zakażenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej ¹
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	<u>Bardzo często</u> Reakcja typu „ <i>tumour flare</i> ” ² <u>Często</u> Rak płaskonabłonkowy skóry ^{1,2,3}	<u>Często</u> Rak podstawnokomórkowy ^{1,2}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{1,2} , niedokrwistość ¹ , trombocytopenia ² , leukopenia ⁴ , limfopenia ⁵	<u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{1,2} <u>Często</u> Niedokrwistość ¹ , trombocytopenia ² , gorączka neutropeniczna ¹ , pancytopenia, leukopenia ⁴ , limfopenia ⁵
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Zmniejszone łaknienie, hipokaliemia <u>Często</u> Hipofosfatemia, odwodnienie	<u>Często</u> Odwodnienie, hiperkalcemia ¹ , hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Często</u> Depresja, bezsenna	
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 ¹	
Zaburzenia naczyniowe	<u>Często</u> Niedociśnienie tętnicze	<u>Często</u> Zatorowość płucna ^{1,2} , niedociśnienie tętnicze

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność ¹ , kaszel, <u>Często</u> Ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia głosu	<u>Często</u> Duszność ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Ból brzucha ¹ , biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, niestrawność <u>Często</u> Ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej	<u>Często</u> Ból brzucha ¹ , biegunka, zaparcie, zapalenie jamy ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypka ⁶ , świąd <u>Często</u> Sucha skóra, poty nocne, rumień	<u>Często</u> Wysypka ⁶ , świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból pleców, ból stawów <u>Często</u> Ból kończyny, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi	<u>Często</u> Osłabienie mięśni, ból szyi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		<u>Często</u> Ostra niewydolność nerek ¹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Gorączka, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy <u>Często</u> Złe samopoczucie, dreszcze	<u>Często</u> Zmęczenie, astenia
Badania diagnostyczne	<u>Bardzo często</u> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	

Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.– 4. stopnia / Częstość występowania
	<u>Często</u> Zmniejszenie masy ciała, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	

Algorytm stosowany przy chłoniaku grudkowym:

Badanie fazy III z grupą kontrolną:

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

Badanie bez grupy kontrolnej FL – badanie fazy III:

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

- ¹ Zdarzenia niepożądane zgłoszone jako ciężkie w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym.
- ² Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych
- ³ Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku
- ⁴ Termin „leukopenia” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): leukopenia i zmniejszenie liczby białych krwinek.
- ⁵ Termin „limfopenia” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów.
- ⁶ Termin „wysypka” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): wysypka i wysypka plamisto-grudkowa.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu lenalidomidu do obrotu

Oprócz wymienionych już działań niepożądanych odnotowanych w trakcie głównych badań klinicznych, w poniższej tabeli wymieniono działania zgłaszane po wprowadzeniu lenalidomidu do obrotu.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Częstość nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym półpasiec i reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	<u>Częstość nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym półpasiec i reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Częstość nieznana</u> Hemofilia nabyta	
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna ¹ <u>Częstość nieznana</u> Odrzucenie przeszczepionego narządu	<u>Rzadko</u> Reakcja anafilaktyczna ¹
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Nadczynność tarczycy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Niezbýt 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 perforacje wyrostka robaczkowego, jelita cienkiego i grubego) ¹
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Częstość nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby ¹ , toksyczne zapalenie wątroby ¹ , cytolityczne zapalenie wątroby ¹ , cholestatyczne zapalenie wątroby ¹ , mieszane cytolityczno/cholestatyczne zapalenie wątroby ¹	<u>Częstość nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby ¹ , toksyczne zapalenie wątroby ¹

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		<u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona¹, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka¹ <u>Częstość nieznana</u> Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)¹

¹ Patrz "Opis wybranych działań niepożądanych" w punkcie 4.8.

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, powodującą ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małp wady rozwojowe podobne do opisywanych po zastosowaniu talidomidu (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać jego działania teratogennego u ludzi.

Neutropenia i małopłytkowość

- *Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący lenalidomid w leczeniu podtrzymującym*

W badaniu CALGB 100104 i badaniu IFM 2005-02 lenalidomid w leczeniu podtrzymującym po ASCT częściej niż placebo powodował neutropenię 4. stopnia (odpowiednio, 32,1% vs. 26,7% [16,1% vs. 1,8% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] i 16,4% vs. 0,7%). Związane z leczeniem działania niepożądane w postaci neutropenii spowodowały przerwanie leczenia lenalidomidem u 2,2% pacjentów w badaniu CALGB 100104 i u 2,4% pacjentów w badaniu IFM 2005-02. W obu badaniach gorączka neutropeniczna 4. stopnia występowała z taką samą częstością w grupach otrzymujących podtrzymujące leczenie lenalidomidem i w grupach placebo (odpowiednio, 0,4% vs. 0,5% [0,4% vs. 0,5% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 0,3% vs. 0% w badaniu IFM 2005-02).

W badaniu CALGB 100104 i badaniu IFM 2005-02 lenalidomid w leczeniu podtrzymującym po ASCT częściej niż placebo powodował małopłytkowość 3. lub 4. stopnia (odpowiednio, 37,5% vs. 30,3% [17,9% vs. 4,1% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] i 13,0% vs. 2,9%).

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

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

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

- *Noworozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu*

U pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem i małymi dawkami deksametazonu wiąże się z mniejszą częstością neutropenii 4. stopnia (8,5% w grupach otrzymujących Rd i Rd18 w porównaniu z 15% w grupie otrzymującej MPT). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% w grupach Rd i Rd18 i 0,7% w grupie MPT).

U pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem i małymi dawkami deksametazonu wiąże się z mniejszą częstością małopłytkowości 3. i 4. stopnia (8,1% w grupach otrzymujących Rd i Rd18 w porównaniu z 11,1% w grupie otrzymującej MPT).

- *Noworozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem*

U pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem wiąże się z większą częstością neutropenii 4. stopnia (34,1% w grupach otrzymujących MPR+R/MPR+p w porównaniu z 7,8% w grupie otrzymującej MPp+p).

Obserwowano częstsze występowanie gorączki neutropenicznej 4. stopnia (1,7% w grupach otrzymujących MPR+R/MPR+p w porównaniu z 0,0% w grupie otrzymującej MPp+p).

U pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem wiąże się z częstszym występowaniem małopłytkowości 3. i 4. stopnia (40,4% w grupach otrzymujących MPR+R/MPR+p w porównaniu z 13,7% w grupie otrzymującej MPp+p).

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

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem wiąże się z częstszym występowaniem neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu z 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów otrzymujących lenalidomid z deksametazonem i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane z częstszym występowaniem małopłytkowości 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów otrzymujących lenalidomid z deksametazonem i odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

- *Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi*

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

- *Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczu*

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

- *Pacjenci z chłoniakiem grudkowym*

Stosowanie skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem w chłoniaku grudkowym wiąże się z większym odsetkiem występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 50,7% w grupie leczonej

skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab i 12,2% w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab). Wszystkie przypadki neutropenii 3. lub 4. stopnia ustępowały po przerwaniu podawania produktu leczniczego, zmniejszeniu dawki i (lub) leczeniu wspomagającym z zastosowaniem czynników wzrostu. Ponadto rzadko obserwowano gorączkę neutropeniczną (2,7% wśród pacjentów leczonych skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab i 0,7% wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab).

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

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Zwiększone ryzyko zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej wiąże się ze stosowaniem leczenia skojarzonego lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i, w mniejszym stopniu, u pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem lub leczonych lenalidomidem w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mieloblastycznymi i chłoniakiem komórek płaszczka (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie czynników pobudzających erytropoezę lub zakrzepica żył głębokich w wywiadzie również mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid, zwłaszcza pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka, zgłaszano zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku klasach układów i narządów: w zaburzeniach krwi i układu chłonnego, zaburzeniach układu nerwowego (krwotok śródczaszkowy), zaburzeniach układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa), zaburzeniach żołądka i jelit (krwawienie dziąseł, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z odbytu), zaburzeniach nerek i dróg moczowych (krwimocz), urazach, zatruciach i powikłaniach po zabiegach (stłuczenie) oraz w zaburzeniach naczyńniowych (wybroczyny).

Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne

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

Drugie nowotwory pierwotne

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

Ostra białaczka szpikowa

- *Szpiczak mnogi*

U pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po HDM/ASCT obserwowano w badaniach klinicznych przypadki ostrej białaczki szpikowej (patrz punkt 4.4). Takiego zwiększenia częstości nie obserwowano w badaniach klinicznych u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem.

- *Zespoły mielodysplastyczne*

Zmienne ze stanu początkowego, włączając w to złożone zmiany cytogenetyczne oraz mutacje w obrębie genu TP53 są związane z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od

przetoczeń, u których występuje delecja 5q (patrz punkt 4.4). Szacowane skumulowane ryzyko progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8%, w porównaniu do 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną u pacjentów ze złożonym kariotypem.

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

Zaburzenia wątroby

Po wprowadzeniu lenalidomidu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i zastój żółci (oba zaburzenia mogą prowadzić do zgonu), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby i zapalenie wątroby mieszane cytolityczno-cholestatyczne.

Rabdomioliza

Obserwowano rzadkie przypadki rabdomiolizy, niektóre z nich po zastosowaniu lenalidomidu jednocześnie ze statyną.

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Reakcja typu „tumour flare”, TFR i zespół rozpadu guza

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

W badaniu NHL-007 wystąpienie TFR zgłoszono u 19/146 (13,0%) pacjentów w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z 1/148 (0,7%) pacjentów w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab. Większość przypadków TFR (18 z 19) zgłoszonych w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab wystąpiła w ciągu dwóch pierwszych cykli leczenia. U jednego pacjenta z chłoniakiem grudkowym w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab wystąpił epizod TFR stopnia 3., którego nie stwierdzono u żadnego z pacjentów w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab. W badaniu NHL-008 u 7/177 (4,0%) pacjentów z chłoniakiem grudkowym wystąpiła TFR; (3 zgłoszone przypadki miały nasilenie stopnia 1., a 4 stopnia 2.), przy czym 1 zgłoszony przypadek uznano za ciężki. W badaniu NHL-007 TLS wystąpił u 2 pacjentów z chłoniakiem grudkowym (1,4%) w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab i nie wystąpił on u żadnego z pacjentów z chłoniakiem grudkowym w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab; u żadnego z pacjentów nie wystąpił epizod 3. lub 4. stopnia. TLS wystąpił u 1 pacjenta z chłoniakiem grudkowym (0,6%) w badaniu NHL-008. To pojedyncze zdarzenie zaklasyfikowano jako ciężkie działanie niepożądane 3. stopnia. W badaniu NHL-007 żaden z pacjentów nie musiał przerwać leczenia skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab z powodu TFR lub TLS.

Zaburzenia żołądka i jelit

Podczas leczenia lenalidomidem zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Może ona prowadzić do powikłań septycznych i może prowadzić do zgonu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma szczególnego doświadczenia w postępowaniu w przypadku przedawkowania lenalidomidu, chociaż w badaniach z zastosowaniem różnych dawek niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 150 mg, a w badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki niektórzy pacjenci otrzymali dawki do 400 mg. Działania toksyczne ograniczające dawkę w tych badaniach dotyczyły głównie układu krwiotwórczego. W razie przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu oceniano w sześciu badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim i w dwóch badaniach klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, zgodnie z poniższym opisem.

Noworozpoznany szpiczak mnogi

- *Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym u pacjentów po ASCT*

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

CALGB 100104

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

W ciągu 90–100 dni po ASCT pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lenalidomid w leczeniu podtrzymującym lub do grupy placebo. Dawka podtrzymująca wynosiła 10 mg raz na dobę w dniach od 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli (zwiększana do 15 mg raz na dobę po 3 miesiącach, jeśli nie wystąpiła toksyczność ograniczająca dawkę). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania dotyczącym skuteczności był czas przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) od randomizacji do daty odnotowania progresji lub zgonu, zależnie od tego, co wystąpiło wcześniej. Badanie nie było zaprojektowane dla całkowitego czasu przeżycia, jako punktu końcowego. Randomizacji poddano łącznie 460 pacjentów: 231 otrzymywało lenalidomid i 229 otrzymywało placebo. Obie grupy były wyrównane pod względem cech demograficznych i charakterystyki choroby.

Zgodnie z zaleceniami komisji monitorującej dane, badanie zostało odślepione po przekroczeniu progu dla wcześniej zaplanowanej analizy okresowej PFS. Po odślepieniu pacjentom z grupy placebo umożliwiono zmianę na leczenie lenalidomidem zanim nastąpiła progresja choroby.

Wyniki PFS w momencie odślepienia, po wcześniej zaplanowanej analizie okresowej i zastosowaniu punktu odcięcia w dniu 17 grudnia 2009 roku (okres obserwacji 15,5 miesiąca) wykazały zmniejszenie o 62% ryzyka progresji choroby lub zgonu na korzyść lenalidomidu (HR=0,38; 95% CI 0,27; 0,54; $p < 0,001$). Mediana ogólnego PFS wynosiła 33,9 miesiąca (95% CI NE, NE [niemożliwy do określenia]) w grupie przyjmującej lenalidomid i 19,0 miesięcy (95% CI 16,2; 25,6) w grupie placebo.

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

Wyniki badania przedstawiono w tabeli 7 (dane na dzień 1 lutego 2016).

Tabela 7. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności

	Lenalidomid (N=231)	Placebo (N=229)
Określony przez badacza PFS		
Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95% CI] ^c ; wartość p	0,61 (0,48, 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% CI] ^c ; wartość p	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	

Przeżywalność ogółem		
Mediana ^a OS, miesiące (95% CI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
Wskaźnik 8-letniego przeżycia, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^d	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Okres obserwacji		
Mediana ^f (min, maks), miesiące: wszyscy pacjenci, którzy przeżyli	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

CI = przedział ufności; HR = wskaźnik ryzyka; maks. = maksimum; min. = minimum;

NE = niemożliwe do określenia; OS = całkowity czas przeżycia; PFS = czas przeżycia bez progresji.

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

^b 95% przedział ufności dla mediany.

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

^d Wartość p jest ustalona na podstawie niestratyfikowanego testu log-rank dla różnic krzywych Kaplana-Meiera dla poszczególnych grup pacjentów.

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

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

Zakończenie zbierania danych: 17 grudnia 2009 i 1 lutego 2016

IFM 2005-02

Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku <65 lat w momencie rozpoznania, którzy przeszli ASCT i uzyskali jako minimum odpowiedź w postaci stabilnej choroby na etapie normalizacji parametrów hematologicznych. Po 2 cyklach stosowania lenalidomidu w leczeniu konsolidacyjnym (25 mg na dobę w dniach od 1. do 21. cyklu 28-dniowego) pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lenalidomid w leczeniu podtrzymującym lub do grupy placebo (dawka 10 mg raz na dobę w dniach od 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli zwiększana do 15 mg raz na dobę po 3 miesiącach, jeśli nie wystąpiła toksyczność). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

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

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

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

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

Uaktualniona analiza PFS w oparciu o dane zebrane do 1 lutego 2016 roku (okres obserwacji 96,7 miesiąca) nadal wykazuje przewagę PFS: HR=0,57 (95% CI 0,47; 0,68; p <0,001). Mediana ogólnego PFS wynosiła 44,4 miesiąca (39,6; 52,0) w grupie przyjmującej lenalidomid oraz 23,8 miesiąca (95%

CI 21,2; 27,3) w grupie placebo. W przypadku PFS2 wskaźnik ryzyka wynosił 0,80 (95% CI 0,66; 0,8; $p=0,026$) dla lenalidomidu w stosunku do placebo. Mediana ogólnego PFS2 wynosiła 69,9 miesiąca (95% CI 58,1; 80,0) w grupie przyjmującej lenalidomid i 58,4 miesiąca (95% CI 51,1; 65,0) w grupie placebo. Wskaźnik ryzyka w przypadku OS wynosił 0,90: (95% CI 0,72; 1,13; $p=0,355$) dla lenalidomidu w stosunku do placebo. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 105,9 miesiąca (95% CI 88,8; NE) w grupie przyjmującej lenalidomid i 88,1 miesiąca (95% CI 80,7; 108,4) w grupie placebo.

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

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

Pacjenci w grupie przyjmującej schemat RVd (lenalidomid, bortezomib i deksametazon) otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg na 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 na dobę doustnie w dniach 1., 8., 15. i 22. powtarzanych 28-dniowych cykli, maksymalnie przez sześć 28-dniowych cykli (24 tygodnie). Pacjenci w obu grupach otrzymywali ciągle leczenie z zastosowaniem schematu Rd: lenalidomid w dawce 25 mg na dobę doustnie w dniach od 1. do 21. oraz deksametazon w dawce 40 mg na dobę doustnie w dniach 1., 8., 15. i 22. powtarzanych 28-dniowych cykli. Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

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

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

Wyniki tego badania, w oparciu o dane zebrane do 1 grudnia 2016 r. i przy medianie czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli, wynoszącej 69,0 miesiąca przedstawia tabela 6. Większą korzyść ze stosowania schematu RVd obserwowano niezależnie od tego, czy dany pacjent kwalifikował się do przeszczepu komórek macierzystych.

Tabela 8. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

	Leczenie początkowe	
	RVd (3-tygodniowe cykle × 8) (N = 263)	Rd (4-tygodniowe cykle × 6) (N = 260)
PFS w ocenie IRAC (miesiące)		
Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
OS (miesiące)		

Mediana ^a OS, miesiące (95% CI) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95% CI] ^c ; wartość p ^e	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Odpowiedź na leczenie ^a – n (%)		
Odpowiedź ogółem: odpowiedź całkowita, bardzo dobra odpowiedź częściowa lub odpowiedź częściowa	199 (75,7)	170 (65,4)
Co najmniej bardzo dobra odpowiedź częściowa	153 (58,2)	83 (31,9)
Okres obserwacji (miesiące)		
Mediana ^f (min., maks.): wszyscy pacjenci	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

^a CI = przedział ufności; HR = wskaźnik ryzyka; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = niemożliwe do określenia;

OS = przeżywalność ogółem; PFS = przeżycie bez progresji. Medianę czasu obserwacji liczono od daty randomizacji.

^b Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

^c Dwustronny 95% CI dla mediany czasu.

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

^d Wartość p w oparciu o niestratyfikowany test log-rank. Data zakończenia zbierania danych: 1 grudnia 2016 r.

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

- *Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia komórek macierzystych*

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia bez progresji (PFS). Do badania włączono w sumie 1623 pacjentów, z których 535 przydzielono losowo do grupy Rd, 541 do grupy Rd18 oraz 547 do grupy MPT. Parametry demograficzne i charakterystyka początkowa stanu zdrowia były zrównoważone we wszystkich trzech grupach. Ogólnie, badani mieli zaawansowaną chorobę: wśród pacjentów 41% miało szpiczak mnogi stopnia III, 9% miało ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Mediana wieku we wszystkich trzech grupach wynosiła 73 lata. Wyniki badania na podstawie uaktualnionej analizy na dzień 3. marca 2014 roku danych dotyczących PFS, PFS2 (czas przeżycia bez drugiej progresji) i OS u wszystkich pacjentów, którzy przeżyli

(mediana czasu obserwacji 45,5 miesiąca), przedstawiono w tabeli 9:

Tabela 9. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności

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

AMT = leczenie przeciwszpizakowe; CI = przedział ufności; d = deksametazon w małej dawce; M = melfalan; maks = wartość maksymalna; min = wartość minimalna; NE = niemożliwa do określenia; P = prednizon; R = lenalidomid; Rd = Rd podawane do udokumentowanej progresji choroby; Rd18 = Rd podawane przez ≥ 18 cykli leczenia; SE = błąd standardowy; T = talidomid

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

^b 95% przedział ufności dla mediany.

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

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

^e eksploracyjny punkt końcowy (PFS2)

^f Mediana jest zmienną jednoparametrową nie uwzględniającą cenzorowania.

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

^h Zakończenie zbierania danych 24 maja 2013.

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

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

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

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

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

Tabela 10. Podsumowanie danych dotyczących skuteczności

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
Określony przez badacza FPS – (miesiące)			
Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
Wskaźnik ryzyka [95% CI]; wartość p			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); $< 0,001$		

MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 - (miesiące) [□]			
Mediana ^a PFS2, miesiące (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
Wskaźnik ryzyka [95% CI]; wartość p			
	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp+p (N = 154)
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)
Wskaźnik ryzyka [95% CI]; wartość p			
MPR + R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Okres obserwacji (miesiące)			
Mediana (min, maks): wszyscy pacjenci	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Określona przez badacza odpowiedź n (%)			
Odpowiedź całkowita	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Odpowiedź częściowa	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Choroba stabilna	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Odpowiedź niemożliwa do oceny	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Określony przez badacza czas utrzymywania się odpowiedzi (odpowiedź całkowita + częściowa) – (miesiące)			
Mediana ^a (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = przedział ufności; M = melfalan; OS = ogólny czas przeżycia; p = placebo; P = prednizon;
R = lenalidomid

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

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

Wspierające badania dotyczące noworozpoznanego szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono otwarte, randomizowane, wielośrodkowe badanie III fazy (ECOG E4A03) z udziałem 445 pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim; 222 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej lenalidomid z małymi dawkami deksametazonu, a 223 pacjentów do grupy otrzymującej lenalidomid i standardowe dawki deksametazonu. Pacjenci z grupy otrzymującej lenalidomid i standardowe dawki deksametazonu otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg na dobę w dniach od 1. do 21. co 28 dni i deksametazon w dawce 40 mg na dobę w dniach od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. co 28 dni przez pierwsze cztery cykle. Pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej lenalidomid i małe dawki deksametazonu otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg na dobę w dniach od 1. do 21. co 28 dni oraz deksametazon w małej dawce 40 mg na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. co 28 dni. W grupie otrzymującej lenalidomid i małe dawki deksametazonu u 20 pacjentów (9,1%) co najmniej raz przerwano podawanie dawki w porównaniu z 65 pacjentami (29,3%) w grupie otrzymującej lenalidomid i standardowe dawki deksametazonu.

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

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

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

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

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

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

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

Przeprowadzono analizę danych dotyczących skuteczności z przedłużonego okresu obserwacji (mediana czasu obserwacji 130,7 tygodnia). W tabeli 9 podsumowano wyniki analiz dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

W tej zbiorczej analizie danych z przedłużonej obserwacji mediana TTP wyniosła 60,1 tygodnia (95% CI: 43,3; 73,1) u pacjentów leczonych len/dex (N=353) w porównaniu z 20,1 tygodnia (95% CI: 17,7; 20,3) u pacjentów otrzymujących placebo/dex (N=351). Mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 48,1 tygodnia (95% CI: 36,4; 62,1) u pacjentów leczonych len/dex i 20,0 tygodni (95% CI: 16,1; 20,1) u pacjentów otrzymujących placebo/dex. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 44,0 tygodnie (min.: 0,1, maks.: 254,9) w grupie len/dex i 23,1 tygodnia (min.: 0,3, maks.: 238,1) w grupie placebo/dex. W obu badaniach istotnie większa pozostaje również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (PR) i odpowiedzi ogółem (CR+PR) w grupie len/dex w porównaniu z grupą placebo/dex. Mediana przeżywalności ogółem w tej analizie zbiorczej obu badań wynosi 164,3 tygodnia (95% CI: 145,1; 192,6) u pacjentów leczonych len/dex w porównaniu z 136,4 tygodnia (95%

CI: 113,1; 161,7) u pacjentów otrzymujących placebo/dex. Mimo że 170 z 351 pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo/dex otrzymywało lenalidomid po wystąpieniu progresji lub po odśpieniu badań, zbiorcza analiza przeżywalności ogółem wykazała istotnie statystycznie większą przeżywalność w grupie len/dex w porównaniu z grupą placebo/dex (HR=0,833; 95% CI = [0,687; 1,009], p=0,045).

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

Punkt końcowy	len/dex (N=353)	placebo/dex (N=351)	
Czas do zdarzenia			HR [95% CI], wartość p^a
Czas do progresji Mediana [95% CI], tygodnie	60,1 [44,3, 73,1]	20,1 [17,7, 20,3]	0,350 [0,287, 0,426], p <0,001
Czas przeżycia bez progresji Mediana [95% CI], tygodnie	48,1 [36,4, 62,1]	20,0 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326, 0,473], p <0,001
Przeżycie ogólne Mediana [95% CI], tygodnie	164,3 [145,1, 192,6]	136,4 [113,1,	0,833 [0,687, 1,009], p=0,045
Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem	82%	161,7] 75%	
Współczynnik 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 leczonymi grupami

^b Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Zespoły mielodysplastyczne

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

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

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

komórek erytroidalnych w ciągu 16 tygodni od rozpoczęcia leczenia, możliwa była zmiana leczenia z placebo na lenalidomid w dawce 5 mg lub kontynuacja leczenia lenalidomidem w wyższych dawkach (z 5 mg na 10 mg).

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

Tabela 12. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności – badania MDS-004 (fazapodwójnie zaslepięta) 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 zaslepiętej 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) Sekwencyjny wskaźnik ryzyka [95% CI]^c Sekwencyjny test log-rank, wartość p ^c	37,6 [24,0; 52,6] 0,61 [0,44; 0,84] 0,004	22,7 [15,9; 30,1]
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 wartość p ^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37] < 0,001
Odsetek odpowiedzi całkowitych (CR, CRu), n (%) [95% CI]^c wartość p ^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00] 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 kontrolnej. Wśród pacjentów z dużym rozmiarem guza wartości te wynosiły odpowiednio 16/81 (20%) i 2/28 (7%) (patrz punkt 4.4).

Chłoniak grudkowy

AUGMENT – CC-5013-NHL-007

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

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

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

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

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

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

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

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

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

		FL (N = 295)	
		Lenalidomid i rytuksymab (N = 147)	Placebo i rytuksymab (N = 148)
Czas przeżycia bez progresji (PFS) (zasady cenzurowania danych wg EMA)			
Mediana PFS ^a (95% CI) (miesiące)		39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% CI]		0,40 (0,29; 0,55) ^b	
wartość p		< 0,0001 ^c	
Obiektywna odpowiedź ^d (CR + PR), n (%) (IRC, IWGRC z 2007 r.) 95% CI ^f		118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Odpowiedź całkowita ^d , n (%) (IRC, IWGRC z 2007 r.) 95% CI ^f		51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Czas trwania odpowiedzi ^d (mediana) (miesiące) 95% CI ^a		36,6 (24,9, NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Przeżywalność ogółem ^{d,e} (OS)			
Odsetek OS po 5 latach, n (%) 95 % CI		126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95% CI]		0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Okres obserwacji			
Mediana czasu trwania obserwacji (min., maks.) (miesiące)		67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

^a Mediana oszacowana z zastosowaniem analizy Kaplana-Meiera.

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

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

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

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

^f Dokładny przedział ufności dla rozkładu dwumianowego.

Chłoniak grudkowy u pacjentów opornych na rytuksymab

MAGNIFY – CC-5013-NHL-008

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

Jednoczesne spożycie bogatego w tłuszcze i wysokokalorycznego posiłku zmniejszało u zdrowych ochotników zakres wchłaniania, powodując zmniejszenie o około 20% wartości AUC oraz o 50% C_{max} w osoczu. Jednak w głównych badaniach rejestracyjnych dotyczących szpiczaka mnogiego, w których ustalano skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu, produkt leczniczy podawano niezależnie od posiłku. Z tego względu lenalidomid można przyjmować z pożywieniem lub niezależnie od posiłku.

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

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* lenalidomid znakowany ^{14}C wiązał się z białkami osocza w niewielkim stopniu: średnie wiązanie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim wynosiło 23%, a u zdrowych ochotników 29%.

Po podaniu 25 mg lenalidomidu na dobę obecny jest on w ludzkim nasieniu (<0,01% podanej dawki) i staje się tam niewykrywalny po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 4.4).

Metabolizm i wydalanie

Wyniki badań *in vitro* metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest przekształcany przez enzymy układu cytochromu P450, co może oznaczać, że podawanie lenalidomidu z produktami leczniczymi, które hamują enzymy układu cytochromu P450, prawdopodobnie nie spowoduje lekowych interakcji metabolicznych u ludzi. Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A lub UGT1A1. Z tego

względem znaczące klinicznie interakcje w wyniku jednoczesnego stosowania lenalidomidu i produktów leczniczych będących substratami tych enzymów jest mało prawdopodobne.

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

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

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

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

Przy dawkach dobowych od 5 do 25 mg okres półtrwania w osoczu wynosi u zdrowych ochotników około 3 godzin, a u pacjentów ze szpiczakiem od 3 do 5 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono szczególnych klinicznych badań oceniających farmakokinetykę lenalidomidu u osób w podeszłym wieku. Analiza populacyjna farmakokinetyki obejmowała pacjentów w wieku od 39 do 85 lat i wskazuje, że wiek nie wpływa na klirens lenalidomidu (ekspozycja w osoczu).

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo zmniejszonej czynności nerek, dlatego należy zachować ostrożność podczas ustalania dawki i kontrolować czynność nerek.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Analiza populacyjna farmakokinetyki obejmowała pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (N=16, stężenie bilirubiny całkowitej >1 do ≤1,5 x GGN (górna granica normy) lub aktywność AspAT >GGN) i wskazuje, że zaburzenia takie nie wpływają na klirens lenalidomidu

(ekspozycja w osoczu). Nie ma dostępnych danych u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

Inne czynniki wewnętrzne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg: Indygotyna (E 132)
2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg: Żelaza tlenek żółty (E 172)

Tusz do nadruku

Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E 172)
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 OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Pudełka tekturowe zawierają 7 lub 21 kapsułek twardych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., Dolní Měcholupy, U Kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lenalidomide Zentiva 5 mg: Pozwolenie nr 26244

Lenalidomide Zentiva 10 mg: Pozwolenie nr 26246

Lenalidomide Zentiva, 15 mg: Pozwolenie nr 26247

Lenalidomide Zentiva, 25 mg: Pozwolenie nr 26249

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.02.2021

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.03.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02/2024