

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde
Revlimid 5 mg kapsułki twarde
Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde
Revlimid 10 mg kapsułki twarde
Revlimid 15 mg kapsułki twarde
Revlimid 20 mg kapsułki twarde
Revlimid 25 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 73,5 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Revlimid 5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 147 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 144,5 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Revlimid 10 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 294 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Revlimid 15 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 289 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Revlimid 20 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 244,5 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Revlimid 25 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 200 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde

Niebiesko-zielone/białe kapsułki, rozmiar 4, 14,3 mm, oznaczone symbolem „REV 2.5 mg”.

Revlimid 5 mg kapsułki twarde

Białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 5 mg”.

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde

Jasnożółte/białe kapsułki, rozmiar 2, 18,0 mm, oznaczone symbolem „REV 7.5 mg”.

Revlimid 10 mg kapsułki twarde

Niebiesko-zielone/jasnożółte kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 10 mg”.

Revlimid 15 mg kapsułki twarde

Jasnoniebieskie/białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 15 mg”.

Revlimid 20 mg kapsułki twarde

Niebiesko-zielone/jasnoniebieskie kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 20 mg”.

Revlimid 25 mg kapsułki twarde

Białe kapsułki, rozmiar 0, 21,7 mm, oznaczone symbolem „REV 25 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Szpiczak mnogi

Produkt Revlimid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych.

Produkt Revlimid w terapii skojarzonej (patrz punkt 4.2) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu.

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

Zespoły mielodysplastyczne

Produkt Revlimid 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 płaszczka

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

We wszystkich, opisanych niżej wskazaniach:

- Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).
- Dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznawianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.
- W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.
- Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

Dawkowanie

Noworozpoznany szpiczak mnogi

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

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

Zalecana dawka

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

- *Etapy zmniejszania dawki*

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

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

- *Trombocytopenia*

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

- *Neutropenia*

| Jeśli liczba neutrofilii | Zalecane postępowanie ^a |
|---|---|
| Zmniejszy się 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 poziomie -1 – raz na dobę |
| Ponownie zmniejszy się poniżej $30 \times 10^9/l$ | Przerwanie leczenia lenalidomidem |
| Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ | Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie – raz na dobę |

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

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

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli 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 zmniejszenia dawki*

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

^a dawkowanie można zmniejszać niezależnie dla obu produktów

- *Trombocytopenia*

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

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

- *Neutropenia*

| Jeśli liczba neutrofilii | Zalecane postępowanie |
|---|---|
| Najpierw zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ | Przerwanie leczenia lenalidomidem |
| Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i neutropenia jest jedynym obserwowanym działaniem toksycznym | Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę |
| Powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia | Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę |
| Ponownie zmniejszy się do $< 0,5 \times 10^9/l$ powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ | Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę. |

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

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

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

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli, przez nie więcej niż 9 cykli. Zalecana dawka melfalanu wynosi

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

- *Etapy zmniejszenia dawki*

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

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

- *Trombocytopenia*

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

- *Neutropenia*

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

^a Jeżeli pacjent nie był leczony G-CSF, należy rozpocząć jego podawanie. W 1. dniu kolejnego cyklu należy kontynuować wymagane podawanie G-CSF i utrzymać dawkę lenalidomidu, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę. W innym przypadku na początku kolejnego cyklu należy zmniejszyć dawkę do następnego, niższego poziomu.

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

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

Zalecana dawka

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

- *Etapy zmniejszenia dawki*

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

- *Trombocytopenia*

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

- *Neutropenia*

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

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 | 5,0 mg raz na dobę w dniach 1 do 28, co 28 dni |
| Poziom dawki -2 | 2,5 mg raz na dobę w dniach 1 do 28, co 28 dni |
| Poziom dawki -3 | 2,5 mg co drugi dzień w dniach 1 do 28, co 28 dni |

- *Trombocytopenia*

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

- *Neutropenia*

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

Przerwanie stosowania lenalidomidu

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

Chłoniak z komórek płaszczka

Zalecana dawka

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

- *Etapy zmniejszania dawki*

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

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

- *Trombocytopenia*

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

- *Neutropenia*

| Jeśli liczba neutrofilii | 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 $< 0,5 \times 10^9/l$ Powróci do $\geq 1 \times 10^9/l$ | Przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz na tydzień, Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1) |
| Zawsze, gdy ponownie spadnie 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 | Przerwanie leczenia lenalidomidem |

| Jeśli liczba neutrofilii | Zalecane postępowanie |
|--|---|
| < 0,5 x 10 ⁹ /l Powróci do ≥1 x 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. |

Reakcja typu „tumour flare”

U pacjentów, u których wystąpiła reakcja typu „tumour flare” 1. lub 2. stopnia, lenalidomid można nadal stosować bez przerw i zmiany dawkowania, w zależności od uznania lekarza prowadzącego. U pacjentów z reakcją typu „tumour flare” 3. lub 4. stopnia, leczenie lenalidomidem należy przerwać aż do złagodzenia objawów „tumour flare” do ≤1. stopnia, a pacjentów można leczyć objawowo zgodnie z wytycznymi dla leczenia reakcji typu „tumour flare” 1. i 2. stopnia (patrz punkt 4.4).

Wszystkie wskazania

Przy wystąpieniu działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie zostało uznane za związane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów toksyczności do poziomu ≤ 2., według uznania lekarza.

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

Szczególne grupy pacjentów

- Dzieci i młodzież

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

- Osoby w podeszłym wieku

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

Ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas doboru dawki oraz kontrolować czynność nerek.

Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu

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

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

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

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

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

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

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

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

Zespoły mielodysplastyczne

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

Chłoniak z komórek 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.

• Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi lub chłoniakiem z komórek płaszczka nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek, w początkowym okresie leczenia oraz w czasie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

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

Szpiczak mnogi

| Czynność nerek (Cl_k) | Dostosowanie dawki (W dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli) |
|---|--|
| Umiarkowane zaburzenie czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.) | 10 mg raz na dobę ¹ |
| Ciężkie zaburzenie czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania) | 7,5 mg raz na dobę ² 15 mg co drugi dzień |
| Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_k < 30$ ml/min., konieczność dializowania) | 5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie. |

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

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

Zespoły mielodysplastyczne

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

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

Chłoniak z komórek płaszczka

| Czynność nerek (Cl_k) | Dostosowanie dawki (w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli) |
|---|--|
| Umiarkowane zaburzenie czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.) | 10 mg raz na dobę ¹ |
| Ciężkie zaburzenie 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.

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

- Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

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

Sposób podawania

Podanie doustne

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

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Kobiety ciężarne.
- Kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

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

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

Kryteria określające kobiety niemogące zajść w ciążę

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

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

Poradnictwo

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

- Pacjentka rozumie oczekiwane ryzyko teratogenności dla nienarodzonego dziecka
- Pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia

- Nawet, jeśli u kobiety w wieku rozrodczym wystąpi brak menstruacji, musi ona przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji
- Pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji
- Pacjentka została poinformowana i zrozumiała potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę
- Pacjentka rozumie potrzebę rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu lenalidomidu poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego
- Pacjentka rozumie potrzebę i zgadza się na wykonywanie testów ciążowych co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów
- Pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem lenalidomidu.

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

- Zrozumieć oczekiwane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, niestosującą skutecznych środków antykoncepcyjnych (nawet jeżeli mężczyzna w przeszłości poddał się zabiegowi wazektomii) w czasie leczenia i do 1 tygodnia od podania ostatniej dawki i (lub) zakończenia leczenia
- Zrozumieć, że jeżeli partnerka zajdzie w ciążę w czasie kiedy mężczyzna przyjmuje produkt Revlimid lub w krótkim czasie po zaprzestaniu stosowania produktu Revlimid, mężczyzna powinien jak najszybciej poinformować o tym fakcie swojego lekarza prowadzącego, oraz zaleca się, by partnerka została skierowana do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w zakresie teratologii, w celu przeprowadzenia badań oraz uzyskania porady.

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

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

Antykoncepcja

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

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

- Wszczep
- Wewnątrzmaciczny system hormonalny (IUS) uwalniający lewonorgestrel
- Octan medroksyprogesteronu w postaci depot
- Sterylizacja przez podwiązanie jajowodów
- Pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy
- Pigułki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel).

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim zażywających lenalidomid w terapii skojarzonej i w mniejszym stopniu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszcza,

przyjmującymi lenalidomid w monoterapii, stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

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

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

Testy ciążowe

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja i zakończenie leczenia

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

Dodatkowe środki ostrożności

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

Podczas leczenia lenalidomidem oraz przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia pacjent nie może oddawać krwi.

Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom służby zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące oczekiwanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Osoba przepisująca lek musi poinformować pacjentów płci męskiej i żeńskiej o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym oraz o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w Programie Zapobiegania Ciąży, a także przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, zgodne z wdrożonym krajowym systemem kart pacjentów. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji został wprowadzony w porozumieniu z odpowiednimi władzami krajowymi. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmuje wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania

szczegółowych danych związanych ze wskazaniem, mający na celu dokładne kontrolowanie wykorzystania produktu poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie leku kobietom mogącym zajść w ciążę powinno nastąpić w czasie 7 dni od wystawienia recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika służby zdrowia testu ciążowego z wynikiem negatywnym.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zawał mięśnia sercowego

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

Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

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

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

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

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

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

Jeżeli u pacjenta występują jakiegokolwiek epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, należy przerwać leczenie i rozpocząć standardową terapię przeciwzakrzepową. Po ustabilizowaniu pacjenta w terapii przeciwzakrzepowej i po opanowaniu wszelkich objawów choroby zakrzepowo-zatorowej, zgodnie z

oceną ryzyka i potencjalnych korzyści, można ponownie podjąć leczenie lenalidomidem w pierwotnej dawce. Pacjent podczas leczenia lenalidomidem powinien stosować terapię przeciwzakrzepową.

Neutropenia i trombocytopenia

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenia morfologii krwi obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą badania kontrolne należy przeprowadzać co 2 tygodnie w 3. i 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. Konieczne może być zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

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

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków, mogących wywoływać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania lenalidomidu z innymi produktami o działaniu mielosupresyjnym.

- Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem

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

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

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

- Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

Skojarzone leczenie lenalidomidem i niskimi dawkami deksametazonu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z niższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (8,5% w grupach Rd [leczenie ciągłe] i Rd18 [leczenie w 18 czterotygodniowych cyklach], w porównaniu do 15% w grupie leczonyj melfalanem / prednizonem / talidomidem, patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej

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

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

- Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

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

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

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

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

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

- Zespoły mielodysplastyczne

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

- Chłoniak z komórek 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).

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, o którym wiadomo, że może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania neuropatii obwodowej w powiązaniu z długotrwałym stosowaniem lenalidomidu w leczeniu pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim.

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*). TLS i reakcje typu „tumour flare” (ang. *TFR - Tumour Flare Reaction*) często obserwowano u pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową (ang. *CLL – Chronic Leucocytic Leukemia*) i niezbyt często u pacjentów z chłoniakami, którym podawano lenalidomid. Odnotowano przypadki TLS prowadzące do zgonu w trakcie stosowania lenalidomidu. 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. Odnotowano przypadki TLS u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem, natomiast nie odnotowano takich przypadków u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym leczonych lenalidomidem.

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 przedmiotowe reakcji typu „tumour flare” (TFR). Informacje dotyczących dostosowania dawki w przypadku TFR znajdują się w punkcie 4.2. Duży rozmiar guza zdefiniowano jako przynajmniej jedną zmianę o średnicy ≥ 5 cm lub 3 zmiany o średnicy ≥ 3 cm.

Reakcja typu „tumour flare”

- 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 przeprowadzania rozpoznania lub masywną chorobą (przynajmniej jedna zmiana o największym wymiarze ≥ 7 cm) przed rozpoczęciem leczenia mogą znajdować się w grupie ryzyka TFR. Reakcja typu „tumour flare” może naśladować progresję choroby. U pacjentów w badaniu MCL-002 i MCL-001, u których wystąpiła TFR 1. i 2. stopnia, objawy TFR kontrolowano podawaniem kortykosteroidów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Decyzję o rozpoczęciu terapii TFR należy podjąć po przeprowadzeniu szczegółowej oceny klinicznej każdego pacjenta indywidualnie (patrz punkt 4.2).

Reakcje alergiczne

U pacjentów leczonych lenalidomidem odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). 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.

Ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem lenalidomidu odnotowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN oraz DRESS. Lekarze powinni udzielić pacjentom porady w zakresie przedmiotowych i podmiotowych objawów tych reakcji oraz poinformować ich o konieczności

natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Nietolerancja laktozy

Kapsułki leku Revlimid zawierają laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Drugie pierwotne nowotwory

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

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

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

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

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

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

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

Przed rozpoczęciem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po leczeniu z wykorzystaniem dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych należy uwzględnić ryzyko wystąpienia hematologicznego SPM. Przed leczeniem oraz w trakcie

leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

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

- Kariotyp

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

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

- Status genu TP53

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

Progresja do innych nowotworów w przypadku chłoniaka z komórek płaszczka

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

Zaburzenia wątroby

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

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

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

Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii

Pacjenci ze szpiczakiem mnogim są narażeni na zakażenia, włączając zapalenie płuc. U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano wyższą częstość

występowania w porównaniu z pacjentami z NDMM, niekwalifikującymi się do przeszczepu, oraz u pacjentów z NDMM po przeszczepie, otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem w porównaniu z placebo. Zakażenia ≥ 3 . stopnia występowały przy neutropenii u mniej niż jednej trzeciej pacjentów. Pacjenci ze znanym ryzykiem zakażenia powinni być ściśle monitorowani. Wszystkich pacjentów należy pouczyć, aby w przypadku pierwszych objawów zakażenia (np. kaszel, gorączka, itd.) skontaktować się z lekarzem, co pozwoli to na wczesne podjęcie leczenia i w efekcie na złagodzenie choroby.

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

W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusowego prowadziła do śmierci.

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

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

- Pacjenci z noworozpoznany szpiczakiem mnogim

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

Zaćma

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. Lenalidomid nie jest induktorem enzymów. W badaniu *in vitro* na ludzkich hepatocytach lenalidomid w różnych badanych stężeniach nie indukował CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Z tego powodu w przypadku podania samego lenalidomidu nie jest oczekiwane wystąpienie indukcji prowadzącej do obniżonej skuteczności produktów leczniczych, w tym hormonalnych środków

antykonceptyjnych. Jednak deksametazon jest słabym lub umiarkowanym induktorem CYP3A4 i prawdopodobnie wywiera również wpływ na inne enzymy i transportery. Nie można wykluczyć, że w trakcie leczenia skuteczność doustnych środków antykonceptyjnych może ulec zmniejszeniu. Należy podjąć skuteczne środki, aby zapobiec ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Warfaryna

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

Digoksyna

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

Statyny

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

Deksametazon

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

Interakcje z inhibitorami glikoproteiny P

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Kobiety mogące zajść w ciążę / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

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

w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem

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

Ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej ($\geq 5\%$) podczas stosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż przy stosowaniu placebo. Należały do nich:

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

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

W badaniu CALGB 100104 do działań niepożądanych obserwowanych częściej podczas stosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż przy stosowaniu placebo należały: neutropenia (79,0% [71,9% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego]), trombocytopenia (72,3% [61,6%]), biegunka

(54,5% [46,4%]), wysypka (31,7% [25,0%]), zakażenia górnych dróg oddechowych (26,8% [26,8%]), zmęczenie (22,8% [17,9%]), leukopenia (22,8% [18,8%]) i niedokrwistość (21,0% [13,8%]).

Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

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

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

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

Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

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

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

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

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

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

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

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

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

Zespoły mielodysplastyczne

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

Większość działań niepożądanych występowała podczas pierwszych 16 tygodni leczenia lenalidomidem.

Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały:

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

Najczęściej obserwowanymi 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.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabelaryczne zestawienie dla monoterapii w szpiczaku mnogim

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych z udziałem pacjentów z NDMM po ASCT, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące lenalidomidem. Danych nie korygowano dla uwzględnienia dłuższego czasu trwania leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid, kontynuowanego do wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupami placebo (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 ^{◊, a} , zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia neutropeniczne, zapalenie oskrzeli [◊] , grypa [◊] , zapalenie żołądka i jelit [◊] , zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nieżyt nosa <u>Często</u> Zakażenia [◊] , zakażenie układu moczowego ^{◊*} , zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc | <u>Bardzo często</u> Zapalenia płuc ^{◊, a} , zakażenie neutropeniczne <u>Często</u> Posocznica ^{◊, b} , bakteriemia, zakażenie płuc [◊] , bakteryjne zakażenia dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli [◊] , grypa [◊] , zapalenie żołądka i jelit [◊] , zakażenie wirusem <i>Herpes zoster</i> [◊] , zakażenie [◊] |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)) | <u>Często</u> Zespół mielodysplastyczny ^{◊*} | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^, ◊} , gorączka neutropeniczna ^{^, ◊} , trombocytopenia ^{^, ◊} , anemia, leukopenia [◊] , limfopenia | <u>Bardzo często</u> Neutropenia ^{^, ◊} , gorączka neutropeniczna ^{^, ◊} , trombocytopenia ^{^, ◊} , anemia, leukopenia [◊] , limfopenia <u>Często</u> Pancytopenia [◊] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <u>Bardzo często</u> Hipokaliemia | <u>Często</u> Hipokaliemia, odwodnienie |
| Zaburzenia układu nerwowego | <u>Bardzo często</u> Parestezja <u>Często</u> Neuropatia obwodowa ^c | <u>Często</u> Ból głowy |
| Zaburzenia naczyniowe | <u>Często</u> Zatorowość płucna ^{◊*} | <u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich ^{^, ◊, d} |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Bardzo często</u> Kaszel <u>Często</u> Duszność [◊] , wydzielina z nosa | <u>Często</u> Duszności [◊] |
| Zaburzenia żołądka i jelit | <u>Bardzo często</u> Biegunka, zaparcia, ból brzucha, nudności <u>Często</u> Wymioty, ból nadbrzusza | <u>Często</u> Biegunka, wymioty, nudności |

| Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania |
|---|---|--|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | <u>Bardzo często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby | <u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <u>Bardzo często</u> Wysypka, suchość skóry | <u>Często</u> Wysypka, świąd |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni <u>Często</u> Ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia, gorączka | <u>Często</u> Zmęczenie, astenia |

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

^{*} Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku

[^] Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie dla terapii skojarzonej w szpiczaku mnogim

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

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

| Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania |
|---|---|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | <u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli <u>Często</u> Posocznica, zapalenie zatok | <u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), posocznica, zapalenie oskrzeli |

| Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania |
|---|---|--|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy) | <u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*} | <u>Często</u> Ostra białaczka szpikowa, zespół mielodysplastyczny, rak płaskokomórkowy skóry ^{**} <u>Niezbyt często</u> Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T, rak podstawnokomórkowy, zespół rozpadu guza |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Bardzo często</u> Neutropenia [^] , trombocytopenia [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna | <u>Bardzo często</u> Neutropenia [^] , trombocytopenia [^] , niedokrwistość, leukopenia <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna [^] , pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^] | |
| Zaburzenia endokrynologiczne | <u>Często</u> Niedoczynność tarczycy | |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, hiperglikemia, hipokalcemia, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała <u>Często</u> Hipomagnezemia, hiperurykemia, odwodnienie | <u>Często</u> Hipokaliemia, hiperglikemia [◊] , hipokalcemia, cukrzyca, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperurykemia, dna moczanowa, zmniejszone łaknienie, 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 obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi | <u>Często</u> Epizody mózgowo-naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , 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> Ślepotą |

| Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania |
|---|--|--|
| Zaburzenia ucha i błędnika | <u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne | |
| Zaburzenia serca | <u>Często</u> Migotanie przedsionków, bradykardia <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe | <u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki)^, migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca |
| Zaburzenia naczyniowe | <u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^ <u>Często</u> Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny^ | <u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej^ <u>Często</u> Zapalenie naczyń <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, krwawienie z nosa^ | <u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe, duszność |
| Zaburzenie żołądka i jelit | <u>Bardzo często</u> Biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności, wymioty, niestrawność <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy | <u>Często</u> Biegunka, ból brzucha, zaparcie, nudności, wymioty |

| Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania |
|--|---|--|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | <p><u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby</p> <p><u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby[^]</p> | <p><u>Często</u> Zastój żółci, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby</p> <p><u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby[^]</p> |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <p><u>Bardzo często</u> Wysypki, świąd</p> <p><u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień</p> <p><u>Niezbyt często</u> Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło</p> | <p><u>Często</u> Wysypki</p> |
| Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej | <p><u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną, ból stawów,</p> <p><u>Często</u> Osłabienie mięśni, obrzęki stawów, ból mięśni</p> | <p><u>Często</u> Osłabienie mięśni, ból kości</p> <p><u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów</p> |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | <p><u>Bardzo często</u> Niewydolność nerek (włączając ostre przypadki)</p> <p><u>Często</u> Krwimocz[^], zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu</p> <p><u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego</p> | <p><u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych</p> |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | <p><u>Często</u> Zaburzenia wzrodu</p> | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <p><u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, astenia, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia)</p> <p><u>Często</u> Ból w klatce piersiowej, letarg</p> | <p><u>Często</u> Zmęczenie, gorączka, astenia</p> |
| Badania diagnostyczne | <p><u>Często</u> Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego</p> | |

| Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania |
|---|---|---|
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | <u>Często</u> Upadki, stłuczenie [^] | |

[^]patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

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

** W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskokomórkowego skóry u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej

Tabelaryczne zestawienie dla monoterapii

Informacje zamieszczone w poniższych tabelach opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi i chłoniakiem z komórek płaszczka 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 [^] , leukopenie | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia ^{^◇} , neutropenia ^{^◇} , leukopenie <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 [◇] |

| Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania |
|--|--|--|
| Zaburzenia naczyniowe | <u>Często</u> Nadciśnienie, krwiak | <u>Często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] [◇] |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Bardzo często</u> Krwawienie z nosa [^] | |
| Zaburzenie żołądka i jelit | <u>Bardzo często</u> Biegunka, ból brzucha (włączając ból nadbrzusza), nudności, wymioty, zaparcie <u>Często</u> Suchość w jamie ustnej, niestrawność | <u>Często</u> Biegunka [◇] , nudności, ból zęba |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | <u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby | <u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <u>Bardzo często</u> Wysypki, sucha skóra, świąd | <u>Często</u> Wysypki, świąd |
| Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej | <u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy (włączając ból pleców oraz ból kończyny), ból stawów, ból mięśni | <u>Często</u> Ból pleców [◇] |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | | <u>Często</u> Niewydolność nerek [◇] |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, zapalenie gardła, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy) | <u>Często</u> Gorączka |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | | <u>Często</u> Upadki |

[^] patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

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

Algorytm stosowany przy zespołach mielodysplastycznych:

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

- o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania $\geq 5\%$ wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid
- o Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid
- o Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid

Tabela 4. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka 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 kolczystokomórkowy skóry ^{^◇} , rak podstawnokokomórkowy skóry [◇] |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenia [^] , leukopenie, niedokrwistość <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenia [^] , niedokrwistość [◇] <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna ^{^◇} , leukopenie [◇] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <u>Bardzo często</u> Zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała Hipokalemia <u>Często</u> Odwodnienie | <u>Często</u> Odwodnienie [◇] , hiponatremia, hipokalcemia |
| Zaburzenia psychiczne | <u>Często</u> Bezsenna | |
| Zaburzenia układu nerwowego | <u>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> Ostry zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki) ^{^◇} , niewydolność serca [◇] |
| Zaburzenia naczyniowe | <u>Często</u> Niedociśnienie | <u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich [◇] , zatorowość płucna ^{^◇} , niedociśnienie [◇] |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Bardzo często</u> Duszność | <u>Często</u> Duszność [◇] |

| Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania |
|--|--|---|
| Zaburzenie żołądka i jelit | <u>Bardzo często</u> Biegunka, nudności [◇] , wymioty [◇] , zaparcie <u>Często</u> Ból brzucha | <u>Często</u> Biegunka [◇] , ból brzucha [◇] , zaparcie |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <u>Bardzo często</u> Wysypki (w tym alergiczne zapalenie skóry), świąd <u>Często</u> Poty nocne, sucha skóra | <u>Często</u> 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, zapalenie gardła) <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 płaszczą

- Badanie fazy II z grupą kontrolną dotyczące chłoniaka z komórek płaszczą
 - Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania $\geq 5\%$ wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 2% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmujących 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 przyjmujących 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 przyjmujących 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 działań niepożądanych ogłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

Tabela 5. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem#

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

^patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz

punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

Neutropenia i trombocytopenia

- Noworozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem

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

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

- Noworozpoznany szpiczak mnogi: u pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

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

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

- Noworozpoznany szpiczak mnogi: u pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu

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

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

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

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

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i

1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon).

- Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi

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

- Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka

U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka 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.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

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

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

Zawał mięśnia sercowego

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

Zaburzenia krwotoczne

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

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości. W literaturze odnotowano przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem lenalidomidu odnotowano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN oraz DRESS. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu (patrz punkt 4.4).

Drugie pierwotne nowotwory

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

Ostra białaczka szpikowa

- Szpiczak mnogi

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

- Zespoły mielodysplastyczne

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

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

Zaburzenia wątroby

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

Rabdomioliza

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

Zaburzenia czynności tarczycy

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

Reakcja typu „tumour flare” i zespół rozpadu guza

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

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów, chociaż w badaniach z różnymi dawkami niektórzy pacjenci otrzymywali dawkę do 150 mg, natomiast w badaniach z pojedynczą dawką niektórzy pacjenci otrzymali dawkę do 400 mg. Działania toksyczne ograniczające dawkę w tych badaniach miały głównie charakter hematologiczny. W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, 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.

W przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q, wykazano selektywną zdolność lenalidomidu do hamowania wzrostu nieprawidłowych klonów komórkowych przez wywołanie apoptozy w komórkach z delecją 5q.

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, który jest częścią składową w 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 obecności lenalidomidu cereblon wiąże białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu oceniano w pięciu badaniach klinicznych fazy III z udziałem pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim, w dwóch badaniach klinicznych fazy III z udziałem pacjentów z nawrotowym, opornym szpiczakiem mnogim, w jednym badaniu klinicznym fazy III i jednym badaniu klinicznym fazy II z udziałem pacjentów w zespołami mielodysplastycznymi, oraz w jednym badaniu klinicznym fazy II z udziałem pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, zgodnie z poniższym opisem.

Noworozpoznany szpiczak mnogi

- Leczenie podtrzymujące lenalidomidem u pacjentów po ASCT

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

CALGB 100104

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

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

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

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

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

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

Wyniki badania, dla danych, których zbieranie zakończono 1 lutego 2016, przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

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

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

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

^b 95% przedział ufności dla mediany.

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

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

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

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

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

IFM 2005-02

Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku poniżej 65 lat w momencie rozpoznania, którzy przeszli ASCT i uzyskali jako minimum odpowiedź w postaci stabilnej choroby na etapie normalizacji parametrów hematologicznych. Po 2 cyklach lenalidomidu w leczeniu konsolidacyjnym (25 mg/dobę w dniach 1–21 cyklu 28-dniowego) pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy

otrzymującej lenalidomid w leczeniu podtrzymującym lub do grupy placebo (od 10 mg raz na dobę w dniach 1–28 powtarzanych 28-dniowych cykli do 15 mg raz na dobę po 3 miesiącach w przypadku niewystąpienia toksyczności). Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

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

Zgodnie z zaleceniami komisji monitorującej dane, badanie zostało 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 przerwano leczenie pacjentów w grupie otrzymującej lenalidomid po zaobserwowaniu utraty równowagi SPM (patrz punkt 4.4).

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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia bez progresji. Łącznie 1623 pacjentów zostało włączonych do badania, z 535 pacjentami przydzielonymi przez randomizację do grupy Rd, 541 pacjentami przydzielonymi przez randomizację do grupy Rd18 oraz 547 pacjentami przydzielonymi przez randomizację do grupy MPT. Parametry demograficzne oraz charakterystyka początkowa stanu zdrowia były zrównoważone we wszystkich trzech grupach. Ogólnie, pacjenci włączeni do badania mieli zaawansowaną chorobę: wśród pacjentów 41% miało szpiczak mnogi stopnia III, 9% miało ciężką niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Mediana wieku wynosiła 73 lata we wszystkich trzech grupach.

Wyniki czasu przeżycia bez progresji (ang. *PFS – progression free survival*), czasu przeżycia bez drugiej progresji (PFS2) oraz przeżywalności ogółem (ang. *OS - overall survival*) uzyskane na podstawie uaktualnionej analizy badania w oparciu o dane zebrane do 3 marca 2014 r., przy medianie czasu obserwacji w dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli, wynoszącej 45,5 miesiąca, przedstawia Tabela 7:

Tabela 7. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

| | Rd (N = 535) | Rd18 (N = 541) | MPT (N = 547) |
|---|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Określony przez badacza PFS - (miesiące) | | | |
| Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI) ^b | 26,0 (20,7; 29,7) | 21,0 (19,7; 22,4) | 21,9 (19,8; 23,9) |
| 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 przeciwszpiczakowe; CI = przedział ufności; d = deksametazon w małej dawce; M = melfalan; maks = wartość maksymalna; min = wartość minimalna; NE = niemożliwa do określenia; P = prednizon; R = lenalidomid; Rd = Rd podawane do udokumentowanej progresji choroby; Rd18 = Rd podawane przez □ 18 cykli leczenia; SE = błąd standardowy; T = talidomid; vs = versus.

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

^b 95% przedział ufności dla mediany.

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

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

^e eksploracyjny punkt końcowy (PFS2)

^f Mediana jest zmienną jednoparametrową nie uwzględniającą cenzorowania.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy PFS, PFS2 i OS przy odcięciu w kwietniu 2013, przy medianie czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli, 62,4 miesiąca, przedstawia Tabela 8:

Tabela 8. Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności

| | MPR+R (N = 152) | MPR+p (N = 153) | MPp+p (N = 154) |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Określony przez badacza FPS – (miesiące) | | | |
| Mediana ^a PFS, miesiące (95% CI) | 27,4 (21,3; 35,0) | 14,3 (13,2; 15,7) | 13,1 (12,0; 14,8) |
| 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) ^g | | | |
| 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 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 | | |

| | MPR+R (N = 152) | MPR+p (N = 153) | MPp+p (N = 154) |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 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 - przeżywalność ogółem; p = placebo; P = prednizon; R = lenalidomid

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

^bPFS2 (eksploracyjny punkt końcowy) został określony dla wszystkich pacjentów (populacja ITT), jako czas od randomizacji do rozpoczęcia leczenia trzeciego rzutu przeciw szpiczakowi, lub do śmierci wszystkich randomizowanych pacjentów.

Wspierające badania dotyczące noworozpoznanego szpiczaka mnogiego

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 9 podsumowano wyniki analiz kontrolnych dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

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

Tabela 9. Podsumowanie wyników przedłużonych analiz kontrolnych dotyczących skuteczności do chwili zakończenia zbierania danych (ang. cut-off date) — zbiorczo badania MM-009 i MM-010 (zakończenie zbierania danych odpowiednio 23 lipca 2008 r. i 2 marca 2008 r.)

| Punkt końcowy | len/dex (N = 353) | placebo/dex (N = 351) | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|---|
| Czas do zdarzenia | | | HR [95% CI], wartość p^a |
| Czas do progresji Mediana [95% CI], tygodnie | 60,1 [44,3; 73,1] | 20,1 [17,7; 20,3] | 0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001 |
| Czas przeżycia bez progresji Mediana [95% CI], tygodnie | 48,1 [36,4; 62,1] | 20,0 [16,1; 20,1] | 0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001 |
| Przeżywalność ogółem Mediana [95% CI], tygodnie Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem | 164,3 [145,1; 192,6] 82% | 136,4 [113,1; 161,7] 75% | 0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045 |
| Współczynnik odpowiedzi | | | Iloraz szans [95% CI], wartość p^b |
| Odpowiedź ogółem [n, %] | 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 10. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności – badania MDS-004 (faza podwójnie zaślepią) oraz MDS-003, populacja ITT

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

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

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

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

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

[∞] Nie osiągnięto (t.j. 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 erytropozę.

Chłoniak z komórek płaszczą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu oceniano u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą w wielośrodowym, 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 płaszczka, 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 niedopuszczalnej 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 poniżej.

Tabela 11. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności – badanie MCL-002, populacja ITT

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

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

^a Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

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

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

^d Do zmiennych stratyfikacji należały: czas od rozpoznania do podania pierwszej dawki (< 3 lata oraz ≥ 3 lata), czas od ostatniego leczenia ogólnoustrojowego przeciwcłoniakowego do podania pierwszej dawki (< 6 miesięcy oraz ≥ 6 miesięcy), wcześniejszy SCT (tak lub nie), oraz wskaźnik MIP1 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).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań lenalidomidu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i chłoniakiem z komórek płaszczą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

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

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

Metabolizm i eliminacja

Wyniki badań *in vitro* metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450. Dane te wskazują, że podawanie lenalidomidu z produktami

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

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

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

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

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

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

Do badań populacyjnych dotyczących farmakokinetyki włączone zostały osoby z łagodną niewydolnością wątroby (N=16, bilirubina całkowita >1 do ≤1,5 x GGN lub AST > GGN).

Wykazano, że łagodna niewydolność wątroby nie wpływa na klirens lenalidomidu (ekspozycję na lek w osoczu). Nie są dostępne dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby.

Inne czynniki wewnętrzne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Revlimid 2,5 mg / 10 mg / 20 mg kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygokarmin (E132)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Revlimid 5 mg / 25 mg kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Revlimid 15 mg

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygokarmin (E132)

Atrament nadruku

Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
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 wykonane z polichlorku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej, zawierające 7 twardych kapsułek.

Revlimid 2,5 mg / 5 mg / 10 mg / 15 mg kapsułki twarde

Wielkość opakowania: 7 lub 21 kapsułek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Revlimid 7,5 mg / 20 mg / 25 mg kapsułki twarde
Wielkość opakowania: 21 kapsułek.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde
EU/1/07/391/005
EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg kapsułki twarde
EU/1/07/391/001
EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde
EU/1/07/391/006

Revlimid 10 mg kapsułki twarde
EU/1/07/391/002
EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg kapsułki twarde
EU/1/07/391/003
EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg kapsułki twarde
EU/1/07/391/009

Revlimid 25 mg kapsułki twarde
EU/1/07/391/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Wielka Brytania

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. *EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**
1. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić szczegóły kontrolowanego systemu dystrybucji z odpowiednimi władzami krajowymi i musi wprowadzić taki program na szczeblu krajowym, aby zapewnić, że:
 - Przed wprowadzeniem produktu do obrotu wszyscy lekarze zamierzający przepisać produkt Revlimid oraz wszyscy farmaceuci mogący wydawać produkt Revlimid otrzymają opisany poniżej bezpośredni komunikat do pracowników służby zdrowia.
 - Przed przepisaniem (oraz gdzie stosowne i zgodne zaleceniami odpowiednich władz krajowych, przed wydaniem) wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy zamierzają przepisać (i wydać) produkt Revlimid, wyposażeni zostaną w pakiet informacyjny dla lekarza zawierający:
 - o Zestaw edukacyjny dla pracowników służby zdrowia
 - o Broszury edukacyjne dla pacjentów
 - o Karty Pacjenta
 - o Charakterystykę Produktu Leczniczego (ang. *SmPC*), ulotkę dla pacjenta oraz oznakowanie opakowań
 2. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien wprowadzić program zapobiegania ciąży (ang. *PPP - pregnancy prevention programme*) w każdym kraju członkowskim. Szczegóły programu zapobiegania ciąży (PPP) powinny zostać uzgodnione z odpowiednimi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim i wprowadzone przed wprowadzeniem produktu do obrotu.
 3. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić ostateczny tekst bezpośredniego komunikatu do pracowników służby zdrowia i zawartość pakietu informacyjnego dla lekarza z odpowiednimi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim oraz upewnić się, że materiały te zawierają kluczowe elementy opisane poniżej.
 4. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić wprowadzenie systemu kart pacjenta w każdym kraju członkowskim.
 5. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić z każdym krajem członkowskim:
 - Szczegóły wdrożenia nieinterwencyjnego programu badań dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu w zakresie wskazania do stosowania u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (ang. *MDS PASS - MDS Post-Authorisation Safety Study*),).
 - Ustalenie sposobów oceny przestrzegania programu zapobiegania ciąży (PPP) i jego skuteczności na szczeblu krajowym.

Kluczowe elementy, które muszą zostać zawarte

Bezpośredni komunikat do pracowników służby zdrowia

Bezpośredni komunikat do pracowników służby zdrowia powinien składać się z dwóch części:

- Zasadniczego tekstu uzgodnionego z Komitetem ds. Produktów Lecznicznych Stosowanych u Ludzi
- Specyficznych dla danego kraju wymagań uzgodnionych z odpowiednimi władzami krajowymi odnośnie:
 - o Dystrybucji produktu
 - o Zapewnienia, że przed wydaniem produktu Revlimid zostaną podjęte wszystkie właściwe działania

Zestaw edukacyjny dla pracowników służby zdrowia

Zestaw edukacyjny dla pracowników służby zdrowia powinien zawierać następujące elementy:

- Krótkie wprowadzenie dotyczące lenalidomidu i jego zatwierdzonych wskazań
- Dawkowanie
- Konieczność unikania ekspozycji płodu ze względu na działanie teratogenne lenalidomidu u zwierząt i oczekiwane działanie teratogenne lenalidomidu u ludzi, w tym podsumowanie wyników badania CC-5013-TOX-004
- Obowiązki pracowników służby zdrowia związane z przepisywaniem produktu Revlimid
 - o Konieczność przekazania pacjentowi wyczerpujących wskazówek i poradnictwo
 - o Upewnienie się, że pacjenci są zdolni zastosować się do warunków bezpiecznego stosowania produktu Revlimid
 - o Konieczność zaopatrzenia pacjentów w właściwe broszury edukacyjne dla pacjentów i Kartę pacjenta
- Wskazówki bezpieczeństwa ważne dla wszystkich pacjentów
 - o Opis i procedury leczenia neutropenii i trombocytopenii wraz z częstością występowania uzyskaną na podstawie badań klinicznych
 - o Opis i procedury leczenia reakcji skórnych
 - o Opis i procedury leczenia nadwrażliwości i obrzęku naczynioruchowego.
 - o Opis ryzyka i procedury leczenia choroby zakrzepowo-zatorowej wraz z częstością występowania uzyskaną na podstawie badań klinicznych i doświadczeń zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu
 - o Opis i procedury leczenia zaburzeń czynności wątroby
 - o Zastosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek
 - o Usuwanie niepotrzebnego leku
 - o Specyficzne dla danego kraju ustalenia dotyczące przepisywania produktu Revlimid
 - o Opis ryzyka reakcji typu „*tumor flare*” u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka
 - o Wyjaśnienie ryzyka wystąpienia neuropatii podczas długotrwałego stosowania leku
 - o Opis ryzyka progresji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, włączając w to częstość występowania obliczoną na podstawie wyników badań klinicznych
 - o Opis ryzyka SPM
- Opis programu zapobiegania ciąży (PPP) i kategoryzowania pacjentów w oparciu o płęć i możliwość zajścia w ciążę
 - o Algorytm wprowadzania programu zapobiegania ciąży (PPP)
 - o Definicja kobiet mogących zajść w ciążę i działania, jakie powinien podjąć lekarz w razie wątpliwości w określeniu
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla kobiet mogących zajść w ciążę
 - o Konieczność unikania ekspozycji płodu
 - o Opis programu zapobiegania ciąży (PPP)
 - o Konieczność stosowania odpowiedniej antykoncepcji (nawet, jeśli u kobiety występuje brak menstruacji) i definicja odpowiedniej antykoncepcji
 - o Tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych
 - Porady dotyczące stosowania odpowiednich testów
 - Przed rozpoczęciem leczenia
 - Podczas leczenia, w zależności od metody antykoncepcji
 - Po zakończeniu leczenia
 - o Konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu Revlimid przy podejrzeniu zajścia w ciążę
 - o Konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego przy podejrzeniu zajścia w ciążę

- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla mężczyzn
 - o Konieczność unikania ekspozycji płodu
 - o Konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji (nawet, jeśli mężczyzna jest po wazektomii)
 - Podczas leczenia produktem Revlimid
 - Przez tydzień po podaniu ostatniej dawki
 - o Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli podczas zażywania przez niego produktu Revlimid lub krótko po zaprzestaniu zażywania produktu Revlimid jego partnerka zaszła w ciążę
- Wymagania w przypadku zajścia w ciążę
 - o Instrukcja natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu Revlimid przy podejrzeniu zajścia w ciążę
 - o Konieczność skierowania do specjalisty doświadczonego w ocenie teratogennego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady
 - o Dane adresowe do ośrodka lokalnego zgłaszania podejrzenia zajścia w ciążę
 - o Formularz zgłoszenia ciąży
- Lista kontrolna dla lekarzy w celu zapewnienia, iż pacjenci otrzymali właściwe poradnictwo odnośnie leczenia oraz metod antykoncepcyjnych i zapobiegania ciąży odpowiednich dla danej płci i możliwości zajścia w ciążę
- Szczegóły MDS PASS podkreślające konieczność włączenia do nieinterwencyjnego programu badań dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu (PASS), przez fachowych pracowników służby zdrowia pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (MDS), przed przepisaniem produktu Revlimid.
- Formularze zgłaszania zdarzenia niepożądanego

Broszury edukacyjne dla pacjentów

Powinny być 3 typy broszur edukacyjnych dla pacjentów:

- Broszura dla kobiet mogących zajść w ciążę i ich partnerów
- Broszura dla kobiet niemogących zajść w ciążę
- Broszura dla mężczyzn

Wszystkie broszury dla pacjentów powinny zawierać następujące elementy:

- Informację, że lenalidomid wykazuje działanie teratogenne u zwierząt i oczekuje się wystąpienia działania teratogennego u ludzi
- Informację, że produkt Revlimid może powodować neutropenię i trombocytopenię oraz konieczności wykonywania regularnych badań krwi
- Informację, że produkt Revlimid może powodować żylną i tętniczą chorobę zakrzepowozatorową
- Opis Karty pacjenta i konieczności jej stosowania
- Usuwanie niepotrzebnego leku
- Wskazówki dotyczące postępowania z lenalidomidem dla pacjentów, opiekunów oraz członków rodziny
- Specyficzne dla danego kraju lub inne mające zastosowanie szczególne ustalenia dotyczące przepisywania produktu Revlimid
- Informację, że pacjent nie powinien dawać produktu Revlimid żadnej innej osobie
- Informację, że pacjent nie powinien oddawać krwi
- Informację, że pacjent powinien powiadomić lekarza prowadzącego o wszelkich zdarzeniach niepożądanych
- Informację, że badanie jest prowadzone w celu uzyskania informacji dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego i w celu monitorowania jego właściwe stosowania; oraz, że pacjentów z zespołem mielodysplastycznym należy włączyć do badania przed rozpoczęciem leczenia produktem Revlimid.

Następujące informacje powinny być również dostarczone w stosownej broszurze:

Broszura dla kobiet mogących zajść w ciążę

- Konieczność unikania ekspozycji płodu
- Opis programu zapobiegania ciąży (PPP)
- Konieczność stosowania odpowiedniej antykoncepcji i definicja odpowiedniej antykoncepcji
- Tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych
 - o Przed rozpoczęciem leczenia
 - o Co 4 tygodnie podczas leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów
 - o Po zakończeniu leczenia
- Konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu Revlimid przy podejrzeniu zajścia w ciążę
- Konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego przy podejrzeniu zajścia w ciążę

Broszura dla mężczyzn

- Konieczność unikania ekspozycji płodu
- Konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznych metod antykoncepcji (nawet, jeśli mężczyzna jest po wazektomii)
 - o Podczas leczenia produktem Revlimid
 - o Przez 1 tydzień po podaniu ostatniej dawki
- Informacja, że jeśli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę, powinien on natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego

Karta pacjenta

Karta pacjenta powinna zawierać następujące elementy:

- Potwierdzenie uzyskania odpowiedniego poradnictwa
- Dokumentację dotyczącą zdolności do rozrodu
- Daty i wyniki testów ciążowych
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

| Opis | Termin |
|--|--|
| Nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z zespołem mielodysplastycznym (MDS) leczonych lenalidomidem. Badanie to ma na celu zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomid u pacjentów z MDS i kontrolowanie sposobu stosowania poza wskazaniami (ang. <i>off-label use</i>). | Coroczne uaktualnienie dotyczące bezpieczeństwa łącznie z raportami PSUR. Raport końcowy: 31 grudnia 2022 r. |
| Nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Badanie to ma na celu zebranie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania lenalidomid u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim. | Coroczne uaktualnienie dotyczące bezpieczeństwa łącznie z raportami PSUR. Raport końcowy: 01 grudnia 2025 r. |

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 kapsułek twardej
21 kapsułek twardej

5. SPOSÓB I DROGAPODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane leki należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/005
EU/1/07/391/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Revlimid 2,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D zawierający niepowtarzalny identyfikator

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Revlimid 5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 kapsułek twardych
21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane leki należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/001
EU/1/07/391/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Revlimid 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D zawierający niepowtarzalny identyfikator

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 7,5 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardech

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane leki należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Revlimid 7,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D zawierający niepowtarzalny identyfikator

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 10 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 lub 21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane leki należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/002
EU/1/07/391/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Revlimid 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D zawierający niepowtarzalny identyfikator

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 10 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 15 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 lub 21 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane leki należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/003
EU/1/07/391/011

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Revlimid 15 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D zawierający niepowtarzalny identyfikator

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 15 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 20 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 20 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardech

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane leki należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/009

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Revlimid 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D zawierający niepowtarzalny identyfikator

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 20 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 25 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardech

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niewykorzystane leki należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Revlimid 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Kod 2D zawierający niepowtarzalny identyfikator

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 25 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde
Revlimid 5 mg kapsułki twarde
Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde
Revlimid 10 mg kapsułki twarde
Revlimid 15 mg kapsułki twarde
Revlimid 20 mg kapsułki twarde
Revlimid 25 mg kapsułki twarde

lenalidomid

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- **Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.**
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Revlimid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Revlimid
3. Jak przyjmować lek Revlimid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Revlimid
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Revlimid i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Revlimid

Lek Revlimid zawiera substancję czynną „lenalidomid”. Lek ten należy do grupy leków, które wpływają na działanie układu immunologicznego.

W jakim celu stosuje się lek Revlimid

Lek Revlimid jest stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu:

1. Szpiczaka mnogiego.
2. Zespołów mielodysplastycznych (MDS).
3. Chłoniaka z komórek płaszczka (MCL).

Szpiczak mnogi

Szpiczak mnogi jest rodzajem nowotworu, który atakuje pewien rodzaj białych krwinek, nazywanych komórkami plazmatycznymi. Komórki te gromadzą się w szpiku kostnym i ulegają niekontrolowanemu podziałom. Może to prowadzić do uszkodzeń kości i nerek.

W zasadzie szpiczak mnogi jest nieuleczalny. Jednakże, możliwe jest czasowe znaczne złagodzenie lub usunięcie oznak i objawów choroby. Nazywamy to „remisją”.

Noworozpoznany szpiczak mnogi – u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego

W tym wskazaniu lek Revlimid stosuje się bez innych leków w leczeniu podtrzymującym po uzyskaniu odpowiedniego stanu po przeszczepie.

Noworozpoznany szpiczak mnogi – u pacjentów, u których nie ma możliwości leczenia z wykorzystaniem przeszczepu szpiku kości

Lek Revlimid jest przyjmowany z innymi lekami:

- z innym lekiem, zwanym „deksametazonem”,
- z innym lekiem, zwanym „melfalan” oraz
- lekiem o działaniu immunosupresyjnym o nazwie „prednizon”.

Pacjent rozpoczyna leczenie z wykorzystaniem dodatkowych leków, a potem je kontynuuje stosując sam lek Revlimid.

Jeżeli pacjent jest w wieku 75 lat lub starszym, lub ma problem z nerkami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, lekarz przeprowadzi dokładne badania przed rozpoczęciem leczenia.

Szpiczak mnogi – u pacjentów poddanych wcześniejszemu leczeniu

Lek Revlimid jest przyjmowany w połączeniu z innym lekiem, zwanym „deksametazonem”.

Lek Revlimid może zatrzymać progresję objawów i oznak szpiczaka mnogiego. Wykazano również, że może opóźnić nawrót szpiczaka mnogiego po leczeniu.

Zespoły mielodysplastyczne

MDS to grupa różnych chorób krwi i szpiku kostnego. Obecne są nieprawidłowe komórki krwi, które nie funkcjonują prawidłowo. U pacjentów mogą występować różne objawy podmiotowe i przedmiotowe, włączając w to małą liczbę czerwonych krwinek (anemia), konieczność przeprowadzania przetoczeń krwi oraz ryzyko zakażenia.

Lek Revlimid w monoterapii stosuje się w leczeniu dorosłych pacjentów, u których rozpoznano MDS, jeżeli spełnione są wszystkie poniższe warunki:

- pacjent z powodu małej liczby czerwonych krwinek potrzebuje regularnych przetoczeń krwi („anemia zależna od przetoczeń”);
- u pacjenta występuje nieprawidłowość w komórkach szpiku kostnego nazywana „izolowaną nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci delekcji 5q”. Oznacza to, że organizm pacjenta nie wytwarza wystarczającej liczby zdrowych komórek krwi;
- u pacjenta stosowano uprzednio inne sposoby leczenia, które okazały się niewłaściwe lub nie były wystarczająco skuteczne.

Przyjmowanie leku Revlimid może prowadzić do zwiększenia liczby zdrowych krwinek produkowanych przez organizm, poprzez ograniczenie liczby komórek nieprawidłowych.

- może to prowadzić do zmniejszenia liczby wymaganych przetoczeń krwi. Możliwe jest, że przetoczenia nie będą już potrzebne.

Chłoniak z komórek płaszczą

MCL to nowotwór części układu odpornościowego (tkanki limfatycznej). Atakuje on pewien typ białych krwinek zwanych limfocytami B lub komórkami B. Chłoniak z komórek płaszczą to choroba charakteryzująca się niekontrolowanym wzrostem limfocytów B, w wyniku czego dochodzi do ich nagromadzenia w tkance limfatycznej, szpiku kostnym lub krwi.

Lek Revlimid w monoterapii stosuje się w leczeniu pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni innymi lekami.

W jaki sposób działa lek Revlimid

Lek Revlimid działa poprzez wpływ na czynność układu immunologicznego i bezpośredni atak na komórki nowotworowe. Lek działa na wiele różnych sposobów:

- poprzez zahamowanie rozwoju komórek nowotworowych,
- poprzez zahamowanie rozwoju naczyń krwionośnych w nowotworze,
- poprzez stymulowanie części układu immunologicznego, tak aby atakował komórki nowotworowe.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Revlimid

Kiedy nie przyjmować leku Revlimid:

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa ciążę lub planuje zajście w ciążę, **ponieważ oczekuje się, że lek Revlimid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka** (patrz punkt 2 „Ciąża, karmienie piersią i środki antykoncepcyjne – informacja dla kobiet i mężczyzn”).
- Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, chyba że stosuje wszelkie wymagane środki zapobiegania ciąży (patrz punkt 2 „Ciąża, karmienie piersią i środki antykoncepcyjne – informacja dla kobiet i mężczyzn”). Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz zawsze podczas zapisania leku dokona wpisu, że zastosowane zostały niezbędne środki i zapewni o tym pacjentkę.
- Jeśli pacjent ma uczulenie na lenalidomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W przypadku podejrzenia uczulenia należy zapytać lekarza o radę.

Jeśli którykolwiek z tych punktów dotyczy pacjenta, nie należy stosować leku Revlimid. W razie wątpliwości, należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Revlimid należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeżeli u pacjenta:

- w przeszłości występowały zakrzepy krwi – oznacza to zwiększone ryzyko wytworzenia skrzepów krwi w żyłach i tętnicach podczas leczenia;
- występują jakiegokolwiek objawy zakażenia, takie jak kaszel lub gorączka;
- występuje obecnie lub występowało w przeszłości zakażenie wirusowe, szczególnie wirusem półpaśca, zapalenie wątroby typu B, HIV. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Leczenie lekiem Revlimid może spowodować ponowną aktywację wirusów u pacjentów zakażonych w przeszłości, prowadząc do nawrotu zakażenia. Lekarz sprawdzi, czy u pacjenta występowało w przeszłości zapalenie wątroby typu B;
- występują problemy z nerkami – lekarz może dostosować dawkę leku Revlimid;
- wystąpił atak serca, kiedykolwiek wystąpił skrzep, jeżeli pacjent pali, ma wysokie ciśnienie tętnicze lub duże stężenie cholesterolu;
- miał objawy alergiczne podczas przyjmowania talidomidu (innego leku stosowanego w leczeniu szpiczaka mnogiego), takie jak wysypka, świąd, obrzęk, zawroty głowy lub trudności z oddychaniem;
- wystąpiło w przeszłości połączenie którychkolwiek z następujących objawów: wysypka na twarzy lub rozległa wysypka, zaczerwienienie skóry, wysoka gorączka, objawy grypopodobne, powiększone węzły chłonne (objawy przedmiotowe ciężkiej reakcji skórnej określanej jako „wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi” (ang. *DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*); patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta, należy skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli u pacjenta występują MDS, istnieje zwiększona szansa rozwoju ciężkiej choroby nazywanej ostrą białaczką szpikową. Ponadto, nie wiadomo, jak lek Revlimid wpływa na szansę zachorowania na ostrą białaczkę szpikową. W związku z tym lekarz może przeprowadzić badania i sprawdzić oznaki, które pozwolą lepiej przewidzieć ryzyko wystąpienia u pacjenta ostrej białaczki szpikowej podczas leczenia lekiem Revlimid.

Testy i badania

Przed leczeniem i w trakcie leczenia lekiem Revlimid, u pacjenta będą wykonywane regularne badania krwi, ponieważ lek Revlimid może spowodować zmniejszenie liczby komórek krwi, które ułatwiają zwalczanie zakażenia (białe krwinki) i ułatwiają krzepnięcie krwi (płytki krwi). Lekarz wezwie pacjenta na badania krwi:

- przed leczeniem,
- co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia,
- następnie co najmniej raz w miesiącu.

Pacjenci z MCL przyjmujący Revlimid

Lekarz poprosi o wykonanie badania krwi:

- przed leczeniem,
- co tydzień przez pierwsze 8 tygodni (2 cykle) leczenia,
- następnie co 2 tygodnie w cyklach 3. i 4. (więcej informacji zawarto w punkcie 3 „Cykl leczenia”),
- następnie na początku każdego cyklu oraz
- co najmniej raz w miesiącu.

Lekarz może przeprowadzić badanie, czy u pacjenta występuje duża ilość tkanki nowotworowej w organizmie, włączając w to szpik kostny. Może to prowadzić do sytuacji, w której tkanka nowotworowa znacznie obumiera i spowoduje nieprawidłowy wzrost stężenia różnych substancji we krwi, co może prowadzić do niewydolności nerek (stan nazywany zespołem rozpadu guza).

Lekarz może przeprowadzić badanie pacjenta w celu sprawdzenia, czy nie pojawiły się zmiany skórne, takie jak czerwone plamki lub wysypka.

Lekarz może zmienić dawkę leku Revlimid lub przerwać leczenie na podstawie wyników badań krwi pacjenta i jego stanu ogólnego. Jeżeli choroba jest niedawno rozpoznana, lekarz może również ocenić leczenie w oparciu o wiek pacjenta oraz inne schorzenia, które mogły wystąpić u niego w przeszłości.

Oddawanie krwi

Podczas leczenia i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia pacjentowi nie wolno oddawać krwi.

Dzieci i młodzież

Lek Revlimid nie jest zalecany do stosowania przez dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku i osoby, u których występują problemy z nerkami

Jeżeli pacjent jest w wieku 75 lat lub starszy, lub ma problemy z nerkami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, lekarz przeprowadzi dokładne badania przed rozpoczęciem leczenia.

Lek Revlimid a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio. Jest to konieczne, ponieważ lek Revlimid może wpływać na działanie innych leków. Również inne leki mogą wpływać na działanie leku Revlimid.

W szczególności należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę jeżeli pacjent przyjmuje następujące leki:

- niektóre leki zapobiegające ciąży, takie jak doustne środki antykoncepcyjne, ponieważ mogą one przestać działać;
- niektóre leki stosowane przy problemach z sercem – takie jak digoksyna;
- niektóre leki stosowane do rozrzedzania krwi – takie jak warfaryna.

Ciąża, karmienie piersią i środki antykoncepcyjne – informacja dla kobiet i mężczyzn

Ciąża

Dla kobiet stosujących lek Revlimid

- Nie wolno stosować leku Revlimid, jeśli pacjentka jest w ciąży, ponieważ oczekuje się, że jest on szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.
- Kobięcie nie wolno zajść w ciążę podczas stosowania leku Revlimid.
- Z tego względu u kobiet mogących zajść w ciążę konieczne jest stosowanie skutecznej metody zapobiegania ciąży (patrz „Antykoncepcja”, poniżej).
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Revlimid, musi natychmiast przerwać leczenie i poinformować lekarza.

Dla mężczyzn stosujących lek Revlimid

- Jeśli partnerka mężczyzny będącego w trakcie leczenia lekiem Revlimid zajdzie w ciążę, powinna natychmiast poinformować lekarza. Partnerka powinna zasięgnąć porady lekarza.
- W przypadku mężczyzn również konieczne jest stosowanie skutecznej metody zapobiegania ciąży (patrz „Antykoncepcja”, poniżej).

Karmienie piersią

Nie wolno karmić piersią podczas zażywania leku Revlimid, ponieważ nie wiadomo, czy lek Revlimid przenika do mleka ludzkiego.

Antykoncepcja

Kobiety stosujące lek Revlimid

Przed rozpoczęciem leczenia należy zapytać lekarza o możliwość zajścia w ciążę, nawet jeśli pacjentka uważa to za nieprawdopodobne.

Kobiety mogące zajść w ciążę:

- będą miały testy ciążowe wykonane pod nadzorem lekarza (przed każdym leczeniem, co 4 tygodnie w trakcie leczenia i 4 tygodnie po zakończeniu leczenia), z wyjątkiem przypadków, kiedy przecięto i uniedrozniono jajowody, w celu zapobiegnięcia przedostania się jajeczka do macicy (sterylizacja jajowodowa)

ORAZ

- muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i do 4 tygodni po zakończeniu leczenia. Lekarz zaleci pacjentce właściwe metody antykoncepcji.

Mężczyźni stosujący lek Revlimid

Lek Revlimid przenika do ludzkiej spermy. Jeżeli kobieta jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji, jej partner powinien używać prezerwatywy w czasie leczenia oraz w okresie do 1 tygodnia po zakończeniu leczenia. Dotyczy to również mężczyzn po wazektomii.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn, jeśli u pacjenta po zażyciu leku Revlimid występują zawroty głowy, zmęczenie, senność, zaburzenia równowagi spowodowane przez zawroty głowy pochodzenia błędnikowego lub niewyraźne widzenie.

Lek Revlimid zawiera laktozę

Lek Revlimid zawiera laktozę. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku Revlimid.

3. Jak przyjmować lek Revlimid

Lek Revlimid musi być podawany przez fachowy personel medyczny, który posiada doświadczenie w leczeniu szpiczaka mnogiego, MDS lub MCL.

- W przypadku stosowania leku Revlimid w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów, u których nie ma możliwości leczenia z wykorzystaniem przeszczepu szpiku kostnego lub którzy zostali w przeszłości poddani innemu leczeniu, lek stosuje się z innymi lekami (patrz punkt 1 „W jakim celu stosuje się lek Revlimid”).
- W przypadku stosowania leku Revlimid w leczeniu szpiczaka mnogiego u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego lub w leczeniu pacjentów z MDS lub MCL lek należy stosować w monoterapii.

Lek Revlimid należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeżeli pacjent przyjmuje lek Revlimid jednocześnie z innymi lekami, powinien zapoznać się z ulotką załączoną do ich opakowań, aby uzyskać informację na temat stosowania i działania tych leków.

Cykl leczenia

Lek Revlimid przyjmowany jest w konkretnych dniach w czasie czterech tygodni (28 dni).

- Każde 28 dni nazywane jest cyklem leczenia.
- W zależności od dnia cyklu pacjent przyjmie jeden lub więcej leków. Jednakże, w niektórych dniach pacjent nie będzie przyjmował żadnych leków.
- Po zakończeniu każdego 28-dniowego cyklu, pacjent powinien rozpocząć nowy cykl trwający 28 dni.

Zalecana dawka leku Revlimid

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz poinformuje pacjenta:

- ile leku Revlimid powinien przyjmować;
- ile innych leków pacjent powinien przyjmować w skojarzeniu z lekiem Revlimid, jeżeli konieczne jest przyjmowanie innych leków;
- w których dniach cyklu przyjmować jakie leki.

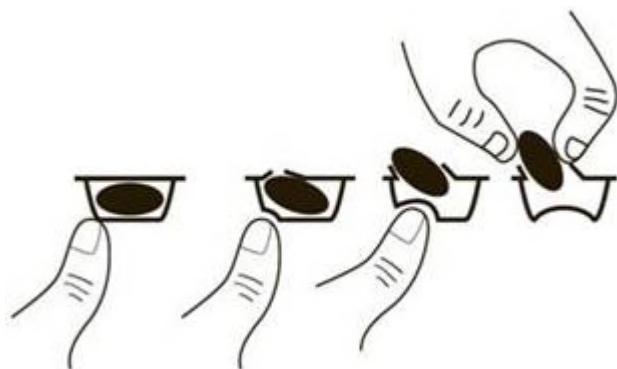
Jak i kiedy przyjmować lek Revlimid

- Kapsułkę należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą.
- Nie łamać, nie otwierać, ani nie rozgryzać kapsułek. W razie kontaktu proszku z uszkodzonej kapsułki leku Revlimid ze skórą, należy natychmiast dokładnie umyć skórę wodą z mydłem.
- Kapsułki można zażywać z posiłkiem lub bez.
- Lek Revlimid należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu.

Przyjmowanie tego leku

W celu wyjęcia kapsułki z blistra:

- kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony i wypchnąć ją przez folię,
- nie należy naciskać środka kapsułki, ponieważ może to spowodować jej uszkodzenie.



Czas trwania leczenia lekiem Revlimid

Lek Revlimid stosuje się w cyklach leczenia; każdy cykl trwa 28 dni (patrz powyżej „Cykl leczenia”). Cykle leczenia należy kontynuować do momentu przerwania stosowania leku przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Revlimid

W przypadku przyjęcia większej niż przepisana dawki leku Revlimid należy natychmiast powiadomić lekarza.

Pominięcie przyjęcia leku Revlimid

Jeśli pominięto przyjęcie leku Revlimid o wyznaczonej porze i

- od tego czasu upłynęło mniej niż 12 godzin: należy natychmiast przyjąć kapsułkę.
- od tego czasu upłynęło ponad 12 godzin: nie należy przyjmować kapsułki. Należy przyjąć kolejną kapsułkę o wyznaczonej porze następnego dnia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie objawy niepożądane, które mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10 (bardzo często)

Lek Revlimid może zmniejszać liczbę krwinek białych, które zwalczają zakażenie, a także komórek krwi, które ułatwiają krzepnięcie krwi (płytek krwi), co może prowadzić do zaburzeń krzepnięcia, np. krwawienia z nosa oraz siniaczenia. Lek Revlimid może również powodować krzepnięcie krwi w żyłach (zakrzepica).

Z tego względu **pacjent** musi **powiedzieć swojemu lekarzowi**, jeśli wystąpi:

- gorączka, dreszcze, ból gardła, kaszel, owrzodzenie w jamie ustnej lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia (włączając w to zakażenia krwi (posocznica))
- krwawienie lub siniaczenie przy braku urazu
- ból w klatce piersiowej lub ból nóg
- duszność

Inne działania niepożądane

Należy zauważyć, że u niewielkiej liczby pacjentów może dojść do rozwoju innych rodzajów raka oraz, że jest możliwe, iż ryzyko to może się zwiększyć przez leczenie lekiem Revlimid. Dlatego lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić korzyści i ryzyko przepisując lek Revlimid pacjentowi.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może powodować niedokrwistość prowadzącą do męczliwości i osłabienia
- Zaparcie, biegunka, nudności, zaczerwienienie skóry, wysypki, wymioty, skurcze mięśni, bóle mięśni, ból kości, ból stawów, męczliwość, uogólnione obrzęki, włączając w to obrzęki rąk i nóg

- Grypa i objawy grypopodobne, włączając gorączkę, ból mięśni, ból głowy, ból ucha i dreszcze
- Drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry, bóle rąk lub stóp, zawroty głowy, drżenie, zmienione odczuwanie smaków
- Ból w klatce piersiowej, rozprzestrzeniający się do ramion, szyi, pleców lub brzucha, uczucie spocenia i braku oddechu, nudności lub wymioty, które mogą być objawami ataku serca (zawał mięśnia sercowego)
- Zmniejszenie apetytu
- Małe stężenie potasu we krwi
- Ból nóg (który może być objawem zakrzepicy), ból w klatce piersiowej lub duszność (które mogą być objawem obecności skrzepin krwi w płucach, nazywaną zatorowością płucną)
- Wszystkie rodzaje zakażeń
- Zakażenie płuc i górnego układu oddechowego, duszność
- Zamazane widzenie
- Zamglone widzenie (zaćma)
- Problemy z nerkami
- Zmiany dotyczące białek krwi, prowadzące do obrzęku naczyń (zapalenie naczyń)
- Zwiększenie stężenia cukru we krwi (cukrzyca)
- Ból głowy
- Suchość skóry
- Ból brzucha
- Zmiana nastroju, trudności ze snem

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):

- Zakażenie zatok przynosowych
- Krwawienie z dziąseł, żołądka lub jelit
- Nasilenie bólu, powiększenie się guza, zaczerwienienie wokół guza
- Zwiększenie ciśnienia krwi lub zmniejszenie ciśnienia krwi, wolny, szybki lub nieregularny rytm pracy serca
- Ciemnienie skóry
- Wykwity skórne, pęknięcie, złuszczenie lub łuszczenie się skóry
- Pokrzywka, świąd, wzmożone pocenie, odwodnienie
- Bolący stan zapalny ust, suchość w jamie ustnej, trudności w przełykaniu
- Zgaga
- Wydalanie znacznie większej lub znacznie mniejszej ilości moczu niż prawidłowo (co może być objawem niewydolności nerek), oddawanie moczu z krwią
- Duszność, zwłaszcza w pozycji leżącej (co może być objawem niewydolności serca)
- Trudności z wzrodem
- Udar, omdlenia
- Słabość mięśni
- Obrzęki stawów
- Zmiany stężenia hormonu tarczycy, małe stężenie wapnia, potasu i magnezu we krwi
- Depresja
- Głuchota
- Nieprawidłowe wyniki badań wątroby
- Zaburzenia równowagi, trudności z poruszaniem się
- Szumy uszne (dzwonienie w uszach)
- Nadmierna ilość żelaza w organizmie
- Pragnienie
- Uczucie splątania
- Ból zęba
- Zmniejszenie masy ciała

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100):

- Krwawienie wewnątrz czaszki
- Problemy z krążeniem
- Utrata widzenia
- Utrata popędu płciowego (libido)
- Wydalanie dużych ilości moczu, z towarzyszącym bólem kości i osłabieniem, co może być objawem choroby nerek (zespół Fanconiego)
- Ból brzucha, wzdęcie lub biegunka, które mogą być objawami zapalenia jelita grubego (zapalenie okrężnicy lub zapalenie kątnicy)
- Wydalanie większych lub znacznie mniejszych ilości moczu niż zwykle, co może być objawem choroby nerek (martwica kanalików nerkowych)
- Zmiana koloru skóry, wrażliwość na światło słoneczne
- Niektóre rodzaje guzów skóry
- Pokrzywka, wysypka, obrzęk oczu, ust lub twarzy, trudności w oddychaniu lub świąd co może być objawem reakcji alergicznej

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1000):

- Ciężkie reakcje alergiczne mogące zaczynać się jako wysypka w jednym miejscu, ulegające rozszerzeniu na obszar całego ciała i przebiegające z nadmierną utratą naskórka (zespół Stevensa-Johnsona i (lub) toksyczna rozplywna martwica naskórka).
- Zespół rozpadu guza – powikłania przemiany materii, które mogą wystąpić w trakcie leczenia nowotworu, jak również czasami bez leczenia. Powikłania te spowodowane są przez produkty rozpadu obumierających komórek nowotworowych i mogą obejmować: zmiany w składzie chemicznym krwi; duże stężenia potasu, fosforu, kwasu moczowego, oraz małe stężenie wapnia prowadzące w konsekwencji do zaburzeń czynności nerek, rytmu serca, wystąpienia drgawek, a czasem śmierci.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Nagły lub łagodny, ale nasilający się ból w górnej części brzucha i (lub) pleców, trwający przez kilka dni, najczęściej z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, gorączką oraz nagłym przyspieszeniem tętna. Objawy te mogą wystąpić w związku z zapaleniem trzustki.
- Świszczący oddech, duszność lub suchy kaszel, których przyczyną może być zapalenie tkanki płuc.
- Żółte zabarwienie skóry, błon śluzowych lub oczu (żółtaczką), jasne zabarwienie stolca, ciemne zabarwienie moczu, świąd skóry, wysypka, ból lub obrzęk brzucha – mogą być objawami uszkodzenia wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
- Obserwowano rzadkie przypadki rozpadu mięśni (ból, osłabienie lub obrzęk mięśni) mogące prowadzić do problemów z nerkami (rabdomioliza), niektóre z nich wówczas, gdy lek Revlimid podawano jednocześnie ze statyną (rodzaj leku obniżającego stężenie cholesterolu we krwi).
- Choroba skóry wywołana przez zapalenie małych naczyń krwionośnych, przebiegająca z bólem stawów i gorączką (leukocytoklastyczne zapalenie naczyń).
- Rozpad ściany żołądka lub jelita, co może prowadzić do bardzo ciężkiego zakażenia. Należy powiedzieć swojemu lekarzowi, jeśli wystąpi silny ból żołądka, gorączka, nudności, wymioty, krew w kale, lub zmiany w funkcjonowaniu jelit.
- Zakażenia wirusowe, w tym wirusem półpaśca (choroba wirusowa powodująca bolesną wysypkę skórną z pęcherzami) oraz nawrót zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (co może powodować żółtce skóry i oczu, ciemnobrązowe zabarwienie moczu, ból podbrzusza po prawej stronie, gorączkę, nudności oraz wymioty).
- Rozległa wysypka, wysoka temperatura ciała, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, nieprawidłowości w obrazie krwi (eozynofilia), powiększone węzły chłonne i zajęcie innych narządów (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi określana również jako „DRESS” lub „zespół nadwrażliwości na lek”). W przypadku wystąpienia tych objawów należy natychmiast zaprzestać stosowania lenalidomidu, oraz skontaktować się z lekarzem lub niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną. Patrz również punkt 2.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Revlimid

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i kartoniku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenia lub ślady otwierania opakowania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Niewykorzystane leki należy zwrócić do apteki. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Revlimid

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde:

- Substancją czynną leku jest lenalidomid. Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.
- Pozostałe składniki to:
 - zawartość kapsułki: bezwodna laktoza (patrz punkt 2), mikrokrystaliczna celuloza, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian
 - otoczka kapsułki: żelatyna i tytanu dwutlenek (E171), indygo karmin (E132) i żelaza tlenek żółty (E172)
 - atrament nadruku: szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E172).

Revlimid 5 mg kapsułki twarde:

- Substancją czynną leku jest lenalidomid. Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu.
- Pozostałe składniki to:
 - zawartość kapsułki: bezwodna laktoza (patrz punkt 2), mikrokrystaliczna celuloza, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian
 - otoczka kapsułki: żelatyna i tytanu dwutlenek (E171)
 - atrament nadruku: szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E172).

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde:

- Substancją czynną leku jest lenalidomid. Każda kapsułka zawiera 7,5 mg lenalidomidu.
- Pozostałe składniki to:
 - zawartość kapsułki: bezwodna laktoza (patrz punkt 2), mikrokrystaliczna celuloza, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian
 - otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171) i żelaza tlenek żółty (E172)
 - atrament nadruku: szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E172).

Revlimid 10 mg kapsułki twarde:

- Substancją czynną leku jest lenalidomid. Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu.
- Pozostałe składniki to:

- zawartość kapsułki: bezwodna laktoza (patrz punkt 2), mikrokrystaliczna celuloza, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian
- otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), indygokarmin (E132) i żelaza tlenek żółty (E172)
- atrament nadruku: szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E172).

Revlimid 15 mg kapsułki twarde:

- Substancją czynną leku jest lenalidomid. Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu.
- Pozostałe składniki to:
 - zawartość kapsułki: bezwodna laktoza (patrz punkt 2), mikrokrystaliczna celuloza, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian
 - otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171) i indygokarmin (E132)
 - atrament nadruku: szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E172).

Revlimid 20 mg kapsułki twarde:

- Substancją czynną leku jest lenalidomid. Każda kapsułka zawiera 20 mg lenalidomidu.
- Pozostałe składniki to:
 - zawartość kapsułki: bezwodna laktoza (patrz punkt 2), mikrokrystaliczna celulozamikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian
 - otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), indygokarmin (E132) i żelaza tlenek żółty (E172)
 - atrament nadruku: szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E172).

Revlimid 25 mg kapsułki twarde:

- Substancją czynną leku jest lenalidomid. Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu.
- Pozostałe składniki to:
 - zawartość kapsułki: bezwodna laktoza (patrz punkt 2), mikrokrystaliczna celuloza, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian
 - otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171)
 - atrament nadruku: szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Revlimid i co zawiera opakowanie

Lek Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde są niebieskozielone/białe, z napisem „REV 2.5 mg”. Kapsułki znajdują się w opakowaniach. Każde opakowanie zawiera jeden lub trzy blistry, każdy z blistrów po siedem kapsułek. Daje to łącznie 7 lub 21 kapsułek w opakowaniu.

Lek Revlimid 5 mg kapsułki twarde są białe, z napisem „REV 5 mg”. Kapsułki znajdują się w opakowaniach. Każde opakowanie zawiera jeden lub trzy blistry, każdy z blistrów po siedem kapsułek. Daje to łącznie 7 lub 21 kapsułek w opakowaniu.

Lek Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde są jasnożółte/białe, z napisem „REV 7,5 mg”. Kapsułki znajdują się w opakowaniach. Każde opakowanie zawiera trzy blistry, każdy z blistrów po siedem kapsułek. Daje to łącznie 21 kapsułek w opakowaniu.

Lek Revlimid 10 mg kapsułki twarde są niebieskozielone/jasnożółte, z napisem „REV 10 mg”. Kapsułki znajdują się w opakowaniach. Każde opakowanie zawiera trzy blistry, każdy z blistrów po siedem kapsułek. Daje to łącznie 7 lub 21 kapsułek w opakowaniu.

Lek Revlimid 15 mg kapsułki twarde są jasnoniebieskie/białe, z napisem „REV 15 mg”. Kapsułki znajdują się w opakowaniach. Każde opakowanie zawiera trzy blistry, każdy z blistrów po siedem kapsułek. Daje to łącznie 7 lub 21 kapsułek w opakowaniu.

Lek Revlimid 20 mg kapsułki twarde są niebieskozielone/jasnoniebieskie, z napisem „REV 20 mg”. Kapsułki znajdują się w opakowaniach. Każde opakowanie zawiera trzy blistry, każdy z blistrów po siedem kapsułek. Daje to łącznie 21 kapsułek w opakowaniu.

Lek Revlimid 25 mg kapsułki twarde są białe, z napisem „REV 25 mg”. Kapsułki znajdują się w opakowaniach. Każde opakowanie zawiera trzy blistry, każdy z blistrów po siedem kapsułek. Daje to łącznie 21 kapsułek w opakowaniu.

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

Wytwórca

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP22 3AA
Wielka Brytania

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road
Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji lenalidomid, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

We wcześniejszym raporcie PSUR komitet PRAC zgłaszał już sygnał wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS). Łącznie podczas przeglądu przeprowadzonego przez podmiot odpowiedzialny zidentyfikowano 56 przypadków zespołu DRESS, przy czym wszystkie były ciężkie, a żaden śmiertelny, występujących głównie w przypadku szpiczaka mnogiego (MM) (76,8%), na podstawie raportów po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (50,0%). Wspomniane działanie niepożądane wyleczono/leczono w 73,2% przypadków. Miało ono wpływ na leczenie lenalidomidem w 89,2% przypadków. Stosując kryteria RegiSCAR, określono 23 z 56 przypadków (41,1%) jako prawdopodobny (wskaźnik 4–5) lub stwierdzony (wskaźnik > 5) zespół DRESS, natomiast 16 przypadków (28,6%) uznano za potencjalny zespół DRESS (wskaźnik 2–3). W 31 przypadkach odnotowano zajęcie narządów (55,3%). W dwóch (2) spośród 56 przypadków odnotowano powrót objawów po wznowieniu leczenia (ang. *positive rechallenge*) pomimo czynników mylących. Wśród 54 pozostałych przypadków odnotowano łącznie 36 przypadków pozytywnego efektu odstawienia leku (ang. *positive dechallenge*). Pomimo mylącego wcześniejszego/jednoczesnego leczenia odnotowanego u 33 ze wszystkich 56 przypadków (w tym sulfametoksazol/trimetoprim (39,3%) i allopurinol (18,0%)), w 4 z 36 przypadków z pozytywnym efektem odstawienia leku sugerowano w dużym stopniu związek przyczynowy z lenalidomidem, uwzględniając kryteria diagnostyczne, sugerowany czas do wystąpienia, brak zgłaszanej alternatywnej przyczyny głównej oraz jednoczesną reaktywację wirusa HHV-6. Jeśli chodzi o obydwie przypadki z badań klinicznych, jeden był wysoce mylący ze względu na jednoczesne leczenie drugim podejrzewanym produktem — ranelinianem strontu. W drugim, dobrze udokumentowanym przypadku z jednoczesnym leczeniem drugim podejrzewanym produktem — allopurinolem nie można wykluczyć związku przyczynowego między lenalidomidem a zespołem DRESS. Na podstawie pozostałych 16 przypadków nie wyciągnięto dalszych znaczących wniosków ze względu na niewystarczające informacje.

Bazując na dużej liczbie przypadków, w tym wszystkich ciężkich, 40% przypadków z diagnozą według kryteriów RegiSCAR i wysoce prawdopodobnym związku przyczynowym z lenalidomidem oraz z uwzględnieniem przypadków z powrotem objawów po wznowieniu leczenia/pozytywnym efektem odstawienia leku, sygnał ten uznano za potwierdzony, w związku z czym należy odpowiednio zaktualizować druki informacyjne.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących lenalidomidu komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego substancję czynną lenalidomid pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.