

13/01/2012

Dokument referencyjny: DDL/2011/03

Komunikat do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu złośliwego (*Second Primary Malignancy*) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Revlimid® (lenalidomid)

Szanowni Państwo:

Firma Celgene Europe Limited w porozumieniu z Europejską Agencją Leków (EMA) i Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, pragnie powiadomić Państwa o nowej ważnej informacji dotyczącej bezpieczeństwa klinicznego produktu leczniczego Revlimid® (lenalidomid).

- **Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych badań przesiewowych pod kątem obecności drugich pierwotnych nowotworów oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami zaakceptowanymi dla produktu leczniczego Revlimid.**
- **W badaniach klinicznych dotyczących noworozpoznanego szpiczaka mnogiego (wskazanie nieuwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i w Charakterystyce produktu leczniczego Revlimid) u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do kontroli (1,8%). W zatwierdzonym wskazaniu, które jest zawarte w Charakterystyce produktu leczniczego Revlimid, dla uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grupy kontrolnej (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów złośliwych była guzami litymi. Nie zaleca się stosowania lenalidomidu w niezatwierdzonych wskazaniach z wyjątkiem badań klinicznych.**

Dalsze informacje

Produkt Revlimid jest dopuszczony do obrotu w krajach Unii Europejskiej do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Na podstawie zaobserwowanego 4-krotnie większej częstości występowania drugich pierwotnych nowotworów w porównaniu do grup kontrolnych u pacjentów z **noworozpoznanym** szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem, Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) przeprowadził przegląd stosunku korzyści do ryzyka produktu Revlimid przy stosowaniu lenalidomidu w ramach zatwierdzonego wskazania. W celu objaśnienia ryzyka wystąpienia wtórnych pierwotnych nowotworów, dodano nowe ostrzeżenie w ChPL.

Trwające obecnie badania, w których badany jest lenalidomid są kontynuowane zgodnie z planem oraz dodatkowo monitorowane pod kątem bezpieczeństwa stosowania. Skuteczność i

bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu zostało ustalone jedynie dla stosowania w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia.

Wezwanie do raportowania

Pragniemy przypomnieć, że działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Revlimid powinny być zgłaszane zgodnie z krajowym systemem zgłaszania spontanicznego.

*lek. Izabela Sakowska
Celgene Drug Safety Poland
Celgene sp. z o.o.
ul. Królowej Marysieńki 4a
02-954 Warszawa*

e-mail: drugsafety-poland@celgene.com

*tel.: 22 550 37 05
fax: 22 842 12 52*

lub:

*Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPLW MiPB
ul. Żąbkowska 41
03-736 Warszawa*

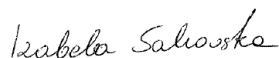
*tel.: 22 492 13 01
fax: 22 492 13 09*

Dalsze informacje

W przypadku jakichkolwiek dalszych pytań lub w celu uzyskania dalszych informacji, prosimy o kontakt z miejscowym przedstawicielem firmy Celgene pod adresem:

*Celgene sp. z o.o.
ul. Królowej Marysieńki 4a
02-954 Warszawa
tel.: 22 550 37 00
fax: 22 550 37 11*

Z wyrazami szacunku



Izabela Sakowska
Kierownik ds. Bezpieczeństwa Leków

Załączniki

Charakterystyka Produktu Leczniczego Revlimid.

Celgene sp. z o.o.
ul. Królowej Marysieńki 4a
02-954 Warszawa, Polska

tel.: +48 22 550 3700
fax: +48 22 550 3711

2/2

NIP: 107-00-10-323

KRS: 0000299642; Sąd Rejonowy dla m. st. Warszawy w Warszawie, XII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego
Kapitał Zakładowy: 100 000 PLN

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 5 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza:

Każda kapsułka zawiera 147 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Białe kapsułki oznaczone symbolem „REV 5 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim (*multiple myeloma – MM*).

Sposób podawania

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. 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.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkt 4.4). Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ang. *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.

Zalecane dostosowanie dawki w trakcie leczenia i ponownego rozpoczynania leczenia

Dostosowania dawki, podsumowane poniżej, 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.

- *Etapy zmniejszenia dawki*

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

- *Liczba płytek krwi*

Trombocytopenia

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

- *Liczba bezwzględna neutrofilii (ANC)*

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. |

Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

Dzieci

Nie ma doświadczeń ze stosowaniem u dzieci i młodzieży. Z tego względu lenalidomidu nie należy stosować u dzieci (grupa wiekowa 0-17 lat).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę lenalidomidu nie był badany. Lenalidomid był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 86 lat (patrz punkt 5.1). Odsetek pacjentów w wieku 65 i więcej lat nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi

lenalidomid z deksametazonem a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane. Ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i kontrolować czynność nerek.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek w początkowym okresie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

| Czynność nerek (Cl_k) | Dostosowanie dawki |
|---|--|
| Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.) | 10 mg raz na dobę* |
| Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania) | 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 |

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

** Dawkę można zwiększać do 10 mg raz na dobę jeśli pacjent dobrze toleruje leczenie

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 jaki został opisany powyżej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

4.3 Przeciwwskazania

- Kobiety ciężarne.
- Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 małp 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 niezdolne do rozrodu

Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za zdolną do rozrodu, jeśli nie spełnia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok*
- Przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa
- Uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

*Brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę.

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, 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 leku zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności, mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć oczekiwane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą w wieku rozrodczym
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą w wieku rozrodczym.

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym 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 w wieku rozrodczym 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 potwierdzanej 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 i deksametazon, 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).

Wszczyepy 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 w wieku rozrodczym trzeba wykonać pod nadzorem lekarza testy ciążowe o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety w wieku rozrodczym, które praktykują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Lenalidomid powinien zostać wydany kobietom w wieku rozrodczym 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 rozpoczęcia 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.

Mężczyźni

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 leku 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 jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

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.

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

Materiały edukacyjne

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 ciąży. Lekarze muszą przekazać pacjentkom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej pełną informację dla pacjenta odnośnie oczekiwanego ryzyka teratogenności i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawał mięśnia sercowego, szczególnie u tych ze znanymi czynnikami ryzyka. 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

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego oraz epizodów naczyniowo-mózgowych) – patrz punkty 4.5 i 4.8).

W związku z tym, pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – włączając 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

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; 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). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączkowych. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć stosowanie czynników wzrostu.

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). 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 leczenia skojarzonego mogącego wywołać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Konieczne może być zmniejszenie dawki lenalidomidu (patrz punkt 4.2).

W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenie 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 raz w miesiącu.

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. Z tego względu decyzja o jednoczesnym podawaniu lenalidomidu z innymi lekami mielosupresyjnymi powinna być podejmowana ostrożnie.

Zaburzenia czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Czynność tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności tarczycy, dlatego też należy rozważyć kontrolowanie czynności tarczycy.

Neuropatia obwodowa

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, o którym wiadomo, że może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. W chwili obecnej nie można wykluczyć potencjalnego działania neurotoksycznego lenalidomidu związanego z długotrwałym stosowaniem tego leku.

Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje alergiczne

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

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. 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.

Niewykorzystane kapsułki

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

Drugie pierwotne nowotwory

W badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano wzrost częstości drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów były to guzy lite.

W badaniach klinicznych dotyczących noworozpoznanego szpiczaka mnogiego u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do grup kontrolnych (1,8%). Wśród inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów, u pacjentów otrzymujących Revlimid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po podaniu dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT), obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej (AML), zespołu mielodysplastycznego (MDS) oraz guzów litych. W badaniach klinicznych, w których pacjenci otrzymywali Revlimid po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT), obserwowano przypadki nowotworów z limfocytów typu B (w tym chłoniaka Hodgkina).

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. 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.

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

Wyniki badań *in vitro* metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest metabolizowany przez enzymy z grupy cytochromu P450. Dane te sugerują, że podawanie lenalidomidu z produktami leczniczymi hamującymi enzymy cytochromu P450 nie powinno powodować interakcji lekowych u ludzi. Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A.

Warfaryna

Jednoczesne wielokrotne podawanie lenalidomidu w dawce 10 mg nie wpływało na farmakokinetykę pojedynczej dawki R- i S-warfaryny. Jednoczesne podanie warfaryny w pojedynczej dawce 25 mg nie wpływało na farmakokinetykę lenalidomidu. 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 ścisłe kontrolowanie stężenia warfaryny podczas leczenia.

Digoksylna

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża (patrz także punkty 4.3 i 4.4)

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 w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania leku 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 jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lenalidomid może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania lenalidomidu zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy, senność i niewyraźne widzenie. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

- a. Streszczenie profilu bezpieczeństwa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

W dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano skojarzenie lenalidomidu i deksametazonu, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo z deksametazonem. Średni czas trwania ekspozycji na badany lek był istotnie dłuższy (44,0 tygodnie) w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (23,1 tygodni). Różnica ta została uzasadniona mniejszą częstością przerwania leczenia ze względu na wolniejszy rozwój choroby u pacjentów otrzymujących lenalidomid z deksametazonem (39,7%) niż wśród pacjentów przyjmujących placebo i deksametazon (70,4%).

W grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem u 325 (92%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane w porównaniu do 288 (82%) pacjentów w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi były:

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

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, które występowały istotnie częściej w grupie lenalidomidu z deksametazonem niż w grupie przyjmującej placebo i deksametazon należą: neutropenia (39,4%), zmęczenie (27,2%), osłabienie (17,6%), zaparcie (23,5%), kurcze mięśni (20,1%), trombocytopenia (18,4%), niedokrwistość (17,0%), biegunka (14,2%) i wysypka (10,2%).

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem 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 zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, łączenie z pojedynczymi przypadkami), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b. Tabela streszczenie działań niepożądanych

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych. Dane nie zostały skorygowane zgodnie z dłuższym czasem podawania leku w głównych badaniach klinicznych dla grup leczonych lenalidomidem z deksametazonem vs. placebo z deksametazonem (patrz punkt 5.1).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

| Klasy 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 <u>Często</u> Posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok | <u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | <u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*} | |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|---|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> Pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^] | |
| <u>Zaburzenia endokrynologiczne</u> | <u>Często</u> Niedoczynność tarczycy | |
| <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u> | <u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie | <u>Często</u> Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia |
| Zaburzenia psychiczne | <u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego | <u>Często</u> Depresja |
| 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> Niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma | <u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą |
| Zaburzenia ucha i błędnika | <u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szумы 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 [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|---|---|---|
| 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>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Bardzo często</u> Duszność, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa^ | <u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe |
| Zaburzenie żołądka i jelit | <u>Bardzo często</u> Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, ból brzucha, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy | <u>Często</u> Biegunka, zaparcia, nudności |
| 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 <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema <u>Niezbyt często</u> Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło | <u>Często</u> Wysypki |
| Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej | <u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną <u>Często</u> Obrzęki stawów | <u>Często</u> Osłabienie mięśniowe, ból kości <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|--|---|--|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często Krwiomocz [^] , zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu Niezbyt często Nabyty zespół Fanconiego | Często Niewydolność nerek Niezbyt często Martwica kanalików nerkowych |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Często Zaburzenia wzrodu | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) Często Ból w klatce piersiowej, letarg | Często Zmęczenie |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Często Słuczenie [^] | |

[^]Patrz punkt 4.8c.

W uzupełnieniu wymienionych powyżej działań niepożądanych, stwierdzonych w czasie głównych badań klinicznych, poniższa tabela prezentuje dane zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych rozpoznanych po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania/częstość występowania |
|--|--|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | Rzadko: zespół lizy guza |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Nieznana: śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nieznana: zapalenie trzustki |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona [^] , toksyczna martwica naskórka [^] |

[^]Patrz punkt 4.8c.

c. 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

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).

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (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 z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok 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

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

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.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, 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: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04 AX04.

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwangiogenetyczne, 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 śródbłonka 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.

Badania kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 3 z podwójnie ślełą 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 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 (*time to progression* – TTP). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 176 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon, natomiast w badaniu MM-010 łącznie oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 175 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

W obu badaniach wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa były podobne w grupach przyjmujących lenalidomid z deksametazonem i przyjmujących placebo i deksametazon. 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 lenalidomidu z deksametazonem ($p < 0,00001$) 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 (*complete response* - CR) i odpowiedzi ogółem w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Wyniki tych analiz doprowadziły do odśledzenia badań, aby umożliwić pacjentom w grupie przyjmującej placebo i deksametazon otrzymywanie skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem.

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 1 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 lenalidomidem z deksametazonem (N = 353) w porównaniu do 20,1 tygodnia (95% CI: 17,7, 20,3) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon (N = 351). Mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 48,1 tygodnia (95% CI: 36,4, 62,1) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 20,0 tygodni (95% CI: 16,1, 20,1) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Średni czas trwania leczenia wynosił 44,0 tygodnie

(min.: 0,1, max.: 254,9) dla lenalidomidu z deksametazonem i 23,1 tygodnia (min.: 0,3, max.: 238,1) dla placebo z deksametazonem. W obu badaniach istotnie większa pozostaje również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (*partial response* – PR) i odpowiedzi ogółem (CR+PR) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Mediana przeżywalności ogółem w przedłużonej analizie kontrolnej zbiorczej obu badań wynosi 164,3 (95% CI: 145,1, 192,6) tygodnia dla pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 136,4 tygodnia (95% CI: 113,1, 161,7) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Pomimo że 170 z 351 pacjentów randomizowanych do grupy placebo i deksametazon otrzymało lenalidomid po wystąpieniu progresji lub po odświeżeniu badań, zbiorcza analiza przeżywalności ogółem wykazała istotnie statystycznie większą przeżywalność w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (wskaźnik ryzyka = 0,833, 95% CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tabela 1: 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) | Wskaźnik ryzyka [95% CI], wartość p ^a |
|---|-------------------------|--------------------------|---|
| Czas do zdarzenia | | | |
| 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 | 164,3 [145,1, 192,6] | 136,4 [113,1, 161,7] | 0,833 [0,687, 1,009] p = 0,045 |
| Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem | 82% | 75% | |
| Współczynnik odpowiedzi | | | Iloraz szans [95% CI], wartość p^b |
| Odpowiedź ogółem [n, %] | 212 (60,1) | 75 (21,4) | 5,53 [3,97, 7,71], p < 0,001 |
| Odpowiedź całkowita [n, %] | 58 (16,4) | 11 (3,1) | 6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001 |

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

b: Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Badanie rozpoznawcze

Otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3 zostało przeprowadzone z udziałem 445 pacjentów, z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim; 222 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy lenalidomid/mała dawka deksametazonu, natomiast 223 zostało losowo przydzielonych do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu. Pacjenci przydzieleni w sposób losowy do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu otrzymali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1 do 21 w cyklu trwającym 28 dni oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę w dniach 1 do 4, 9 do 12 oraz 17 do 20 w cyklu trwającym 28 dni przez pierwsze cztery cykle. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy lenalidomid/mała dawka deksametazonu otrzymali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1 do 21 w cyklu trwającym 28 dni oraz małą dawkę deksametazonu 40 mg/dobę w dniach 1, 8, 15 oraz 22 w cyklu trwającym 28 dni. W grupie lenalidomid/mała dawka deksametazonu, u 20 pacjentów (9,1%) przynajmniej raz doszło do przerwania podawania dawki w porównaniu do 65 pacjentów (29,3%) w grupie lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu.

W analizie post-hoc zaobserwowano niższą śmiertelność w grupie lenalidomid/mała dawka deksametazonu 6,8% (15/220) w porównaniu do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu 19,3% (43/223), u pacjentów należących do grupy z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 72,3 tygodnia.

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

Biorąc pod uwagę, że grupa pacjentów nie odpowiada zatwierdzonemu wskazaniu, należy zachować ostrożność przy interpretacji niniejszych danych.

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 leku. 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, w których oszacowano skuteczność oraz bezpieczeństwo lenalidomidu, produkt podawany był bez uwzględnienia przyjmowania pokarmu. W związku z tym, lenalidomid może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

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 leku (patrz punkt 4.4).

Metabolizm i wydalanie

Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A.

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

Lenalidomid jest metabolizowany w niewielkim zakresie, jako że 82% dawki zostaje wydalone w niezmienionej postaci z moczem. Hydroksy-lenalidomid oraz N-acetylo-lenalidomid stanowią odpowiednio 4,59% oraz 1,83% wydalonej dawki. Klirens nerkowy lenalidomidu przekracza szybkość filtracji kłębuszkowej, i w związku z tym, przynajmniej częściowo, jest on wydalany aktywnie. U zdrowych ochotników oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po zalecanych dawkach (5 do 25 mg/dobę), okres półtrwania w osoczu wynosi około 3 godziny.

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu leku, co prowadzi do zwiększenia AUC. 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. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

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 lek 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 przedstonkowo-komorowej, mały pęcherzyk żółciowy, wadliwie rozwinięta przepona).

Stosowanie lenalidomidu może powodować wystąpienie ostrej toksyczności, minimalne dawki letalne po podaniu doustnym wynosiły > 2000 mg/kg/dobę u gryzoni. Wielokrotne podawanie doustne dawek 75, 150 i 300 mg/kg/dobę u szczurów przez maksymalnie 26 tygodni spowodowało odwracalne, związane z leczeniem zwiększenie mineralizacji miedniczek nerkowych w przypadku wszystkich 3 dawek, bardziej zaznaczone u samic. Poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (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 bezpośrednio 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: Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Atrament nadruku: Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Wodorotlenek potasu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki są dostarczane w opakowaniach kartonowych. Każde opakowanie zawiera trzy blistry z polichloroku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej, z których każdy zawiera siedem kapsułek. Łącznie w opakowaniu znajduje się 21 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/001

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

14/06/2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 10 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza:

Każda kapsułka zawiera 294 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Niebiesko-zielone/jasnożółte kapsułki oznaczone symbolem „REV 10 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim (*multiple myeloma – MM*).

Sposób podawania

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. 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.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkt 4.4). Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ang. *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.

Zalecane dostosowanie dawki w trakcie leczenia i ponownego rozpoczynania leczenia

Dostosowania dawki, podsumowane poniżej, 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.

- *Etapy zmniejszenia dawki*

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

- *Liczba płytek krwi*

Trombocytopenia

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

- *Liczba bezwzględna neutrofilii (ANC)*

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. |

Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

Dzieci

Nie ma doświadczeń ze stosowaniem u dzieci i młodzieży. Z tego względu lenalidomidu nie należy stosować u dzieci (grupa wiekowa 0-17 lat).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę lenalidomidu nie był badany. Lenalidomid był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 86 lat (patrz punkt 5.1). Odsetek pacjentów w wieku 65 i więcej lat nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi

lenalidomid z deksametazonem a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane. Ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i kontrolować czynność nerek.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek w początkowym okresie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

| Czynność nerek (Cl_k) | Dostosowanie dawki |
|---|--|
| Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.) | 10 mg raz na dobę* |
| Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania) | 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 |

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

** Dawkę można zwiększać do 10 mg raz na dobę jeśli pacjent dobrze toleruje leczenie

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 jaki został opisany powyżej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

4.3 Przeciwwskazania

- Kobiety ciężarne.
- Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 małp 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 niezdolne do rozrodu

Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za zdolną do rozrodu, jeśli nie spełnia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok*
- Przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa
- Uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

*Brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę.

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, 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 leku zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności, mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć oczekiwane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą w wieku rozrodczym
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą w wieku rozrodczym.

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym 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 w wieku rozrodczym 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 potwierdzanej 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 i deksametazon, 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).

Wszczyepy 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 w wieku rozrodczym trzeba wykonać pod nadzorem lekarza testy ciążowe o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety w wieku rozrodczym, które praktykują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Lenalidomid powinien zostać wydany kobietom w wieku rozrodczym 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 rozpoczęcia 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.

Mężczyźni

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 leku 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 jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

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.

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

Materiały edukacyjne

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. Lekarze muszą przekazać pacjentkom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej pełną informację dla pacjenta odnośnie oczekiwanego ryzyka teratogenności i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawał mięśnia sercowego, szczególnie u tych ze znanymi czynnikami ryzyka. 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

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego oraz epizodów naczyniowo-mózgowych) – patrz punkty 4.5 i 4.8).

W związku z tym, pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – włączając 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

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; 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). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączkowych. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć stosowanie czynników wzrostu.

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). 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 leczenia skojarzonego mogącego wywołać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Konieczne może być zmniejszenie dawki lenalidomidu (patrz punkt 4.2).

W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenie 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 raz w miesiącu.

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. Z tego względu decyzja o jednoczesnym podawaniu lenalidomidu z innymi lekami mielosupresyjnymi powinna być podejmowana ostrożnie.

Zaburzenia czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Czynność tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności tarczycy, dlatego też należy rozważyć kontrolowanie czynności tarczycy.

Neuropatia obwodowa

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, o którym wiadomo, że może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. W chwili obecnej nie można wykluczyć potencjalnego działania neurotoksycznego lenalidomidu związanego z długotrwałym stosowaniem tego leku.

Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje alergiczne

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

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. Nie należy wznawiać 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.

Niewykorzystane kapsułki

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

Drugie pierwotne nowotwory

W badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano wzrost częstości drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów były to guzy lite.

W badaniach klinicznych dotyczących noworozpoznanego szpiczaka mnogiego u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do grup kontrolnych (1,8%). Wśród inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów, u pacjentów otrzymujących Revlimid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po podaniu dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT), obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej (AML), zespołu mielodysplastycznego (MDS) oraz guzów litych. W badaniach klinicznych, w których pacjenci otrzymywali Revlimid po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT), obserwowano przypadki nowotworów z limfocytów typu B (w tym chłoniaka Hodgkina).

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. 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.

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

Wyniki badań *in vitro* metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest metabolizowany przez enzymy z grupy cytochromu P450. Dane te sugerują, że podawanie lenalidomidu z produktami leczniczymi hamującymi enzymy cytochromu P450 nie powinno powodować interakcji lekowych u ludzi. Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A.

Warfaryna

Jednoczesne wielokrotne podawanie lenalidomidu w dawce 10 mg nie wpływało na farmakokinetykę pojedynczej dawki R- i S-warfaryny. Jednoczesne podanie warfaryny w pojedynczej dawce 25 mg nie wpływało na farmakokinetykę lenalidomidu. 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 ścisłe kontrolowanie stężenia warfaryny podczas leczenia.

Digoksylna

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża (patrz także punkty 4.3 i 4.4)

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 w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania leku 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 jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lenalidomid może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania lenalidomidu zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy, senność i niewyraźne widzenie. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

- a. Streszczenie profilu bezpieczeństwa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

W dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano skojarzenie lenalidomidu i deksametazonu, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo z deksametazonem. Średni czas trwania ekspozycji na badany lek był istotnie dłuższy (44,0 tygodnie) w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (23,1 tygodni). Różnica ta została uzasadniona mniejszą częstością przerwania leczenia ze względu na wolniejszy rozwój choroby u pacjentów otrzymujących lenalidomid z deksametazonem (39,7%) niż wśród pacjentów przyjmujących placebo i deksametazon (70,4%).

W grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem u 325 (92%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane w porównaniu do 288 (82%) pacjentów w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi były:

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

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, które występowały istotnie częściej w grupie lenalidomidu z deksametazonem niż w grupie przyjmującej placebo i deksametazon należą: neutropenia (39,4%), zmęczenie (27,2%), osłabienie (17,6%), zaparcie (23,5%), kurcze mięśni (20,1%), trombocytopenia (18,4%), niedokrwistość (17,0%), biegunka (14,2%) i wysypka (10,2%).

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem 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 zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, łącznie z pojedynczymi przypadkami), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b. Tabela streszczenia działań niepożądanych

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych. Dane nie zostały skorygowane zgodnie z dłuższym czasem podawania leku w głównych badaniach klinicznych dla grup leczonych lenalidomidem z deksametazonem vs. placebo z deksametazonem (patrz punkt 5.1).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

| Klasy 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 <u>Często</u> Posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok | <u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | <u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*} | |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|---|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> Pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^] | |
| <u>Zaburzenia endokrynologiczne</u> | <u>Często</u> Niedoczynność tarczycy | |
| <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u> | <u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie | <u>Często</u> Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia |
| Zaburzenia psychiczne | <u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego | <u>Często</u> Depresja |
| 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> Niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma | <u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą |
| Zaburzenia ucha i błędnika | <u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szумы 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 [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|---|--|---|
| Zaburzenia naczyniowe | <p><u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej[^]</p> <p><u>Często</u> Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny[^]</p> | <p><u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej[^]</p> <p><u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki</p> |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <p><u>Bardzo często</u> Duszność, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa[^]</p> | <p><u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe</p> |
| Zaburzenie żołądka i jelit | <p><u>Bardzo często</u> Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty</p> <p><u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)[^], ból brzucha, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie</p> <p><u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy</p> | <p><u>Często</u> Biegunka, zaparcia, nudności</p> |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | <p><u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby</p> | <p><u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby</p> |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <p><u>Bardzo często</u> Wysypki</p> <p><u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema</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</p> <p><u>Często</u> Obrzęki stawów</p> | <p><u>Często</u> Osłabienie mięśniowe, ból kości</p> <p><u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów</p> |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|--|---|--|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często Krwiomocz [^] , zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu Niezbyt często Nabyty zespół Fanconiego | Często Niewydolność nerek Niezbyt często Martwica kanalików nerkowych |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Często Zaburzenia wzrodu | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) Często Ból w klatce piersiowej, letarg | Często Zmęczenie |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Często Stłuczenie [^] | |

[^]Patrz punkt 4.8c.

W uzupełnieniu wymienionych powyżej działań niepożądanych, stwierdzonych w czasie głównych badań klinicznych, poniższa tabela prezentuje dane zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych rozpoznanych po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania/częstość występowania |
|--|--|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | Rzadko: zespół lizy guza |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Nieznana: śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nieznana: zapalenie trzustki |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona [^] , toksyczna martwica naskórka [^] |

[^]Patrz punkt 4.8c.

c. 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

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).

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (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 z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok 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

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

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.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, 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: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04 AX04.

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwangiogenetyczne, 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 śródbłonka 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.

Badania kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 3 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 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 (*time to progression* – TTP). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 176 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon, natomiast w badaniu MM-010 łącznie oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 175 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

W obu badaniach wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa były podobne w grupach przyjmujących lenalidomid z deksametazonem i przyjmujących placebo i deksametazon. 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 lenalidomidu z deksametazonem ($p < 0,00001$) 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 (*complete response* - CR) i odpowiedzi ogółem w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Wyniki tych analiz doprowadziły do odśledzenia badań, aby umożliwić pacjentom w grupie przyjmującej placebo i deksametazon otrzymywanie skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem.

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 1 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 lenalidomidem z deksametazonem (N = 353) w porównaniu do 20,1 tygodnia (95% CI: 17,7, 20,3) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon (N = 351). Mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 48,1 tygodnia (95% CI: 36,4, 62,1) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 20,0 tygodni (95% CI: 16,1, 20,1) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Średni czas trwania leczenia wynosił 44,0 tygodnie

(min.: 0,1, max.: 254,9) dla lenalidomidu z deksametazonem i 23,1 tygodnia (min.: 0,3, max.: 238,1) dla placebo z deksametazonem. W obu badaniach istotnie większa pozostaje również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (*partial response* – PR) i odpowiedzi ogółem (CR+PR) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazon i placebo. Mediana przeżywalności ogółem w przedłużonej analizie kontrolnej zbiorczej obu badań wynosi 164,3 (95% CI: 145,1, 192,6) tygodnia dla pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 136,4 tygodnia (95% CI: 113,1, 161,7) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Pomimo że 170 z 351 pacjentów randomizowanych do grupy placebo i deksametazon otrzymywało lenalidomid po wystąpieniu progresji lub po odślepieniu badań, zbiorcza analiza przeżywalności ogółem wykazała istotnie statystycznie większą przeżywalność w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (wskaźnik ryzyka = 0,833, 95% CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tabela 1: 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 | | | Wskaźnik ryzyka [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 | 164,3 [145,1, 192,6] | 136,4 [113,1, 161,7] | 0,833 [0,687, 1,009] p = 0,045 |
| Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem | 82% | 75% | |
| Współczynnik odpowiedzi | | | Iloraz szans [95% CI], wartość p^b |
| Odpowiedź ogółem [n, %] | 212 (60,1) | 75 (21,4) | 5,53 [3,97, 7,71], p < 0,001 |
| Odpowiedź całkowita [n, %] | 58 (16,4) | 11 (3,1) | 6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001 |

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

b: Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Badanie rozpoznawcze

Otwarte, randomizowane, wielośrodkowe badanie fazy 3 zostało przeprowadzone z udziałem 445 pacjentów, z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim; 222 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy lenalidomid/mała dawka deksametazonu, natomiast 223 zostało losowo przydzielonych do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu. Pacjenci przydzieleni w sposób losowy do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu otrzymali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1 do 21 w cyklu trwającym 28 dni oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę w dniach 1 do 4, 9 do 12 oraz 17 do 20 w cyklu trwającym 28 dni przez pierwsze cztery cykle. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy lenalidomid/mała dawka deksametazonu otrzymali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1 do 21 w cyklu trwającym 28 dni oraz małą dawkę deksametazonu 40 mg/dobę w dniach 1, 8, 15 oraz 22 w cyklu trwającym 28 dni. W grupie lenalidomid/mała dawka deksametazonu, u 20 pacjentów (9,1%) przynajmniej raz doszło do przerwania podawania dawki w porównaniu do 65 pacjentów (29,3%) w grupie lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu.

W analizie post-hoc zaobserwowano niższą śmiertelność w grupie lenalidomid/mała dawka deksametazonu 6,8% (15/220) w porównaniu do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu 19,3% (43/223), u pacjentów należących do grupy z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 72,3 tygodnia.

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

Biorąc pod uwagę, że grupa pacjentów nie odpowiada zatwierdzonemu wskazaniu, należy zachować ostrożność przy interpretacji niniejszych danych.

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 leku. 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, w których oszacowano skuteczność oraz bezpieczeństwo lenalidomidu, produkt podawany był bez uwzględnienia przyjmowania pokarmu. W związku z tym, lenalidomid może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

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 leku (patrz punkt 4.4).

Metabolizm i wydalanie

Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A.

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

Lenalidomid jest metabolizowany w niewielkim zakresie, jako że 82% dawki zostaje wydalone w niezmienionej postaci z moczem. Hydroksy-lenalidomid oraz N-acetylo-lenalidomid stanowią odpowiednio 4,59% oraz 1,83% wydalonej dawki. Klirens nerkowy lenalidomidu przekracza szybkość filtracji kłębuszkowej, i w związku z tym, przynajmniej częściowo, jest on wydalany aktywnie. U zdrowych ochotników oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po zalecanych dawkach (5 do 25 mg/dobę), okres półtrwania w osoczu wynosi około 3 godziny.

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu leku, co prowadzi do zwiększenia AUC. 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. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

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 lek 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 > 2000 mg/kg/dobę u gryzoni. Wielokrotne podawanie doustne dawek 75, 150 i 300 mg/kg/dobę u szczurów przez maksymalnie 26 tygodni spowodowało odwracalne, związane z leczeniem zwiększenie mineralizacji miedniczek nerkowych w przypadku wszystkich 3 dawek, bardziej zaznaczone u samic. Poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (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: Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Atrament nadruku: Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Wodorotlenek potasu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki są dostarczane w opakowaniach kartonowych. Każde opakowanie zawiera trzy blistry z polichlororku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej, z których każdy zawiera siedem kapsulek. Łącznie w opakowaniu znajduje się 21 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/002

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

14/06/2007

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 15 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza:

Każda kapsułka zawiera 289 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Jasnoniebieskie/białe kapsułki oznaczone symbolem „REV 15 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim (*multiple myeloma – MM*).

Sposób podawania

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. 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.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkt 4.4). Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ang. *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.

Zalecane dostosowanie dawki w trakcie leczenia i ponownego rozpoczynania leczenia

Dostosowania dawki, podsumowane poniżej, 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.

- *Etapy zmniejszenia dawki*

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

- *Liczba płytek krwi*

Trombocytopenia

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

- *Liczba bezwzględna neutrofilii (ANC)*

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. |

Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

Dzieci

Nie ma doświadczeń ze stosowaniem u dzieci i młodzieży. Z tego względu lenalidomidu nie należy stosować u dzieci (grupa wiekowa 0-17 lat).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę lenalidomidu nie był badany. Lenalidomid był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 86 lat (patrz punkt 5.1). Odsetek pacjentów w wieku 65 i więcej lat nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi

lenalidomid z deksametazonem a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane. Ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i kontrolować czynność nerek.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek w początkowym okresie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

| Czynność nerek (Cl_k) | Dostosowanie dawki |
|---|--|
| Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.) | 10 mg raz na dobę* |
| Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania) | 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 |

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

** Dawkę można zwiększać do 10 mg raz na dobę jeśli pacjent dobrze toleruje leczenie

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 jaki został opisany powyżej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

4.3 Przeciwwskazania

- Kobiety ciężarne.
- Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 małp 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 niezdolne do rozrodu

Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za zdolną do rozrodu, jeśli nie spełnia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok*
- Przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa
- Uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

*Brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę.

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, 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 leku zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności, mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć oczekiwane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą w wieku rozrodczym
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą w wieku rozrodczym.

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym 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 w wieku rozrodczym 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 potwierdzanej 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 i deksametazon, 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).

Wszczyepy 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 w wieku rozrodczym trzeba wykonać pod nadzorem lekarza testy ciążowe o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety w wieku rozrodczym, 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 w wieku rozrodczym 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 rozpoczęcia 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.

Mężczyźni

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 leku 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 jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

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.

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

Materiały edukacyjne

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. Lekarze muszą przekazać pacjentkom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej pełną informację dla pacjenta odnośnie oczekiwanego ryzyka teratogenności i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawał mięśnia sercowego, szczególnie u tych ze znanymi czynnikami ryzyka. 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

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego oraz epizodów naczyniowo-mózgowych) – patrz punkty 4.5 i 4.8).

W związku z tym, pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – włączając 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

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; 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). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączkowych. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć stosowanie czynników wzrostu.

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). 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 leczenia skojarzonego mogącego wywołać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Konieczne może być zmniejszenie dawki lenalidomidu (patrz punkt 4.2).

W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenie 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 raz w miesiącu.

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. Z tego względu decyzja o jednoczesnym podawaniu lenalidomidu z innymi lekami mielosupresyjnymi powinna być podejmowana ostrożnie.

Zaburzenia czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Czynność tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności tarczycy, dlatego też należy rozważyć kontrolowanie czynności tarczycy.

Neuropatia obwodowa

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, o którym wiadomo, że może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. W chwili obecnej nie można wykluczyć potencjalnego działania neurotoksycznego lenalidomidu związanego z długotrwałym stosowaniem tego leku.

Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje alergiczne

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

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. 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.

Niewykorzystane kapsułki

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

Drugie pierwotne nowotwory

W badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano wzrost częstości drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów były to guzy lite.

W badaniach klinicznych dotyczących noworozpoznanego szpiczaka mnogiego u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do grup kontrolnych (1,8%). Wśród inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów, u pacjentów otrzymujących Revlimid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po podaniu dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT), obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej (AML), zespołu mielodysplastycznego (MDS) oraz guzów litych. W badaniach klinicznych, w których pacjenci otrzymywali Revlimid po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT), obserwowano przypadki nowotworów z limfocytów typu B (w tym chłoniaka Hodgkina).

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. 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.

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

Wyniki badań *in vitro* metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest metabolizowany przez enzymy z grupy cytochromu P450. Dane te sugerują, że podawanie lenalidomidu z produktami leczniczymi hamującymi enzymy cytochromu P450 nie powinno powodować interakcji lekowych u ludzi. Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A.

Warfaryna

Jednoczesne wielokrotne podawanie lenalidomidu w dawce 10 mg nie wpływało na farmakokinetykę pojedynczej dawki R- i S-warfaryny. Jednoczesne podanie warfaryny w pojedynczej dawce 25 mg nie wpływało na farmakokinetykę lenalidomidu. 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 ścisłe kontrolowanie stężenia warfaryny podczas leczenia.

Digoksyna

Jednoczesne stosowanie z lenalidomidem w dawce 10 mg/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 sytuacji terapeutycznej (większe dawki lenalidomidu i jednoczesne leczenie deksametazonem). Z tego względu podczas leczenia lenalidomidem zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża (patrz także punkty 4.3 i 4.4)

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 w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania leku 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 jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lenalidomid może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania lenalidomidu zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy, senność i niewyraźne widzenie. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

- a. Streszczenie profilu bezpieczeństwa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

W dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano skojarzenie lenalidomidu i deksametazonu, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo z deksametazonem. Średni czas trwania ekspozycji na badany lek był istotnie dłuższy (44,0 tygodnie) w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (23,1 tygodni). Różnica ta została uzasadniona mniejszą częstością przerwania leczenia ze względu na wolniejszy rozwój choroby u pacjentów otrzymujących lenalidomid z deksametazonem (39,7%) niż wśród pacjentów przyjmujących placebo i deksametazon (70,4%).

W grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem u 325 (92%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane w porównaniu do 288 (82%) pacjentów w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi były:

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

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, które występowały istotnie częściej w grupie lenalidomidu z deksametazonem niż w grupie przyjmującej placebo i deksametazon należą: neutropenia (39,4%), zmęczenie (27,2%), osłabienie (17,6%), zaparcie (23,5%), kurcze mięśni (20,1%), trombocytopenia (18,4%), niedokrwistość (17,0%), biegunka (14,2%) i wysypka (10,2%).

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem 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 zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, łącznie z pojedynczymi przypadkami), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b. Tabela streszczenie działań niepożądanych

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych. Dane nie zostały skorygowane zgodnie z dłuższym czasem podawania leku w głównych badaniach klinicznych dla grup leczonych lenalidomidem z deksametazonem vs. placebo z deksametazonem (patrz punkt 5.1).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

| Klasy 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 <u>Często</u> Posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok | <u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | <u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*} | |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|---|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> Pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^] | |
| <u>Zaburzenia endokrynologiczne</u> | <u>Często</u> Niedoczynność tarczycy | |
| <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u> | <u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie | <u>Często</u> Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia |
| Zaburzenia psychiczne | <u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego | <u>Często</u> Depresja |
| 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> Niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma | <u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą |
| Zaburzenia ucha i błędnika | <u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szумы 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 [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|---|---|---|
| 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>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Bardzo często</u> Duszność, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa^ | <u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe |
| Zaburzenie żołądka i jelit | <u>Bardzo często</u> Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, ból brzucha, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy | <u>Często</u> Biegunka, zaparcia, nudności |
| 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 <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema <u>Niezbyt często</u> Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło | <u>Często</u> Wysypki |
| Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej | <u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną <u>Często</u> Obrzęki stawów | <u>Często</u> Osłabienie mięśniowe, ból kości <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|---|---|--|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często Krwiomocz [^] , zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu Niezbyt często Nabyty zespół Fanconiego | Często Niewydolność nerek Niezbyt często Martwica kanalików nerkowych |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Często Zaburzenia wzrodu | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) Często Ból w klatce piersiowej, letarg | Często Zmęczenie |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Często Słuczenie [^] | |

[^]Patrz punkt 4.8c.

W uzupełnieniu wymienionych powyżej działań niepożądanych, stwierdzonych w czasie głównych badań klinicznych, poniższa tabela prezentuje dane zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych rozpoznanych po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania/częstość występowania |
|--|--|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | Rzadko: zespół lizy guza |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Nieznana: śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nieznana: zapalenie trzustki |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona [^] , toksyczna martwica naskórka [^] |

[^]Patrz punkt 4.8c.

c. 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

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).

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (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 z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok 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

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

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.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, 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: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04 AX04.

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwangiogenetyczne, 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.

Badania kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 3 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 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 (*time to progression* – TTP). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 176 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon, natomiast w badaniu MM-010 łącznie oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 175 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

W obu badaniach wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa były podobne w grupach przyjmujących lenalidomid z deksametazonem i przyjmujących placebo i deksametazon. 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 lenalidomidu z deksametazonem ($p < 0,00001$) 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 (*complete response* - CR) i odpowiedzi ogółem w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Wyniki tych analiz doprowadziły do odśledzenia badań, aby umożliwić pacjentom w grupie przyjmującej placebo i deksametazon otrzymywanie skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem.

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 1 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 lenalidomidem z deksametazonem (N = 353) w porównaniu do 20,1 tygodnia (95% CI: 17,7, 20,3) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon (N = 351). Mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 48,1 tygodnia (95% CI: 36,4, 62,1) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 20,0 tygodni (95% CI: 16,1, 20,1) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Średni czas trwania leczenia wynosił 44,0 tygodnie

(min.: 0,1, max.: 254,9) dla lenalidomidu z deksametazonem i 23,1 tygodnia (min.: 0,3, max.: 238,1) dla placebo z deksametazonem. W obu badaniach istotnie większa pozostaje również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (*partial response* – PR) i odpowiedzi ogółem (CR+PR) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazon i placebo. Mediana przeżywalności ogółem w przedłużonej analizie kontrolnej zbiorczej obu badań wynosi 164,3 (95% CI: 145,1, 192,6) tygodnia dla pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 136,4 tygodnia (95% CI: 113,1, 161,7) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Pomimo że 170 z 351 pacjentów randomizowanych do grupy placebo i deksametazon otrzymywało lenalidomid po wystąpieniu progresji lub po odświeżeniu badań, zbiorcza analiza przeżywalności ogółem wykazała istotnie statystycznie większą przeżywalność w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (wskaźnik ryzyka = 0,833, 95% CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tabela 1: 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 | | | Wskaźnik ryzyka [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 | 164,3 [145,1, 192,6] | 136,4 [113,1, 161,7] | 0,833 [0,687, 1,009] p = 0,045 |
| Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem | 82% | 75% | |
| Współczynnik odpowiedzi | | | Iloraz szans [95% CI], wartość p^b |
| Odpowiedź ogółem [n, %] | 212 (60,1) | 75 (21,4) | 5,53 [3,97, 7,71], p < 0,001 |
| Odpowiedź całkowita [n, %] | 58 (16,4) | 11 (3,1) | 6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001 |

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

b: Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Badanie rozpoznawcze

Otwarte, randomizowane, wielośrodkowe badanie fazy 3 zostało przeprowadzone z udziałem 445 pacjentów, z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim; 222 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy lenalidomid/mała dawka deksametazonu, natomiast 223 zostało losowo przydzielonych do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu. Pacjenci przydzieleni w sposób losowy do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu otrzymali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1 do 21 w cyklu trwającym 28 dni oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę w dniach 1 do 4, 9 do 12 oraz 17 do 20 w cyklu trwającym 28 dni przez pierwsze cztery cykle. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy lenalidomid/mała dawka deksametazonu otrzymali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1 do 21 w cyklu trwającym 28 dni oraz małą dawkę deksametazonu 40 mg/dobę w dniach 1, 8, 15 oraz 22 w cyklu trwającym 28 dni. W grupie lenalidomid/mała dawka deksametazonu, u 20 pacjentów (9,1%) przynajmniej raz doszło do przerwania podawania dawki w porównaniu do 65 pacjentów (29,3%) w grupie lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu.

W analizie post-hoc zaobserwowano niższą śmiertelność w grupie lenalidomid/mała dawka deksametazonu 6,8% (15/220) w porównaniu do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu 19,3% (43/223), u pacjentów należących do grupy z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 72,3 tygodnia.

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

Biorąc pod uwagę, że grupa pacjentów nie odpowiada zatwierdzonemu wskazaniu, należy zachować ostrożność przy interpretacji niniejszych danych.

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 leku. 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, w których oszacowano skuteczność oraz bezpieczeństwo lenalidomidu, produkt podawany był bez uwzględnienia przyjmowania pokarmu. W związku z tym, lenalidomid może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

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 leku (patrz punkt 4.4).

Metabolizm i wydalanie

Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A.

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

Lenalidomid jest metabolizowany w niewielkim zakresie, jako że 82% dawki zostaje wydalone w niezmienionej postaci z moczem. Hydroksy-lenalidomid oraz N-acetylo-lenalidomid stanowią odpowiednio 4,59% oraz 1,83% wydalonej dawki. Klirens nerkowy lenalidomidu przekracza szybkość filtracji kłębuszkowej, i w związku z tym, przynajmniej częściowo, jest on wydalany aktywnie. U zdrowych ochotników oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po zalecanych dawkach (5 do 25 mg/dobę), okres półtrwania w osoczu wynosi około 3 godziny.

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu leku, co prowadzi do zwiększenia AUC. 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. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

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 lek 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 > 2000 mg/kg/dobę u gryzoni. Wielokrotne podawanie doustne dawek 75, 150 i 300 mg/kg/dobę u szczurów przez maksymalnie 26 tygodni spowodowało odwracalne, związane z leczeniem zwiększenie mineralizacji miedniczek nerkowych w przypadku wszystkich 3 dawek, bardziej zaznaczone u samic. Poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (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 bezpośrednio 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: | Żelatyna Tytanu dwutlenek (E171) Indygotyna (E132) |
| Atrament nadruku: | Szelak Glikol propylenowy Żelaza tlenek czarny (E172) Wodorotlenek potasu |

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki są dostarczane w opakowaniach kartonowych. Każde opakowanie zawiera trzy blistry z polichlororku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej, z których każdy zawiera siedem kapsułek. Łącznie w opakowaniu znajduje się 21 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/003

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

14/06/2007

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 25 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu.

Substancja pomocnicza:

Każda kapsułka zawiera 200 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Białe kapsułki oznaczone symbolem „REV 25 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy doświadczonych w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim (*multiple myeloma – MM*).

Sposób podawania

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. 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.

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 w powtarzanych 28-dniowych cyklach. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-4, 9-12 i 17-20 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1-4 co 28 dni. Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych (patrz punkt 4.4). Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby.

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofilii (ang. *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.

Zalecane dostosowanie dawki w trakcie leczenia i ponownego rozpoczynania leczenia

Dostosowania dawki, podsumowane poniżej, 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.

- *Etapy zmniejszenia dawki*

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

- *Liczba płytek krwi*

Trombocytopenia

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

- *Liczba bezwzględna neutrofilii (ANC)*

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. |

Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.

Dzieci

Nie ma doświadczeń ze stosowaniem u dzieci i młodzieży. Z tego względu lenalidomidu nie należy stosować u dzieci (grupa wiekowa 0-17 lat).

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ wieku na farmakokinetykę lenalidomidu nie był badany. Lenalidomid był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 86 lat (patrz punkt 5.1). Odsetek pacjentów w wieku 65 i więcej lat nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi

lenalidomid z deksametazonem a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane. Ze względu na większe prawdopodobieństwo występowania zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i kontrolować czynność nerek.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek w początkowym okresie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

| Czynność nerek (Cl_k) | Dostosowanie dawki |
|---|--|
| Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.) | 10 mg raz na dobę* |
| Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania) | 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 |

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

** Dawkę można zwiększać do 10 mg raz na dobę jeśli pacjent dobrze toleruje leczenie

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 jaki został opisany powyżej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

4.3 Przeciwwskazania

- Kobiety ciężarne.
- Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 małp 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 niezdolne do rozrodu

Pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za zdolną do rozrodu, jeśli nie spełnia co najmniej jednego z poniższych kryteriów:

- Wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok*
- Przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa
- Uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

*Brak menstruacji po leczeniu przeciwnowotworowym nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę.

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, 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 leku zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności, mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć oczekiwane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą w wieku rozrodczym
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą w wieku rozrodczym.

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym 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 w wieku rozrodczym 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 potwierdzanej 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 i deksametazon, 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).

Wszczyepy 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 w wieku rozrodczym trzeba wykonać pod nadzorem lekarza testy ciążowe o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety w wieku rozrodczym, które praktykują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Lenalidomid powinien zostać wydany kobietom w wieku rozrodczym 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.

Mężczyźni

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 leku zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populację 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 jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

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.

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

Materiały edukacyjne

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. Lekarze muszą przekazać pacjentkom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej pełną informację dla pacjenta odnośnie oczekiwanego ryzyka teratogenności i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawał mięśnia sercowego, szczególnie u tych ze znanymi czynnikami ryzyka. 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

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) oraz choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego oraz epizodów naczyniowo-mózgowych) – patrz punkty 4.5 i 4.8).

W związku z tym, pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – włączając 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

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; 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). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączkowych. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć stosowanie czynników wzrostu.

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). 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 leczenia skojarzonego mogącego wywołać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Konieczne może być zmniejszenie dawki lenalidomidu (patrz punkt 4.2).

W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenie 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 raz w miesiącu.

Głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. Z tego względu decyzja o jednoczesnym podawaniu lenalidomidu z innymi lekami mielosupresyjnymi powinna być podejmowana ostrożnie.

Zaburzenia czynności nerek

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Czynność tarczycy

Opisano przypadki niedoczynności tarczycy, dlatego też należy rozważyć kontrolowanie czynności tarczycy.

Neuropatia obwodowa

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, o którym wiadomo, że może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. W chwili obecnej nie można wykluczyć potencjalnego działania neurotoksycznego lenalidomidu związanego z długotrwałym stosowaniem tego leku.

Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje alergiczne

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

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. 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.

Niewykorzystane kapsułki

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

Drugie pierwotne nowotwory

W badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano wzrost częstości drugich pierwotnych nowotworów (3,98 na 100 pacjentolat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 pacjentolat). Nieinwazyjne drugie pierwotne nowotwory obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów były to guzy lite.

W badaniach klinicznych dotyczących noworozpoznanego szpiczaka mnogiego u pacjentów otrzymujących Revlimid obserwowano 4-krotny wzrost częstości drugich pierwotnych nowotworów (7,0%) w porównaniu do grup kontrolnych (1,8%). Wśród inwazyjnych drugich pierwotnych nowotworów, u pacjentów otrzymujących Revlimid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po podaniu dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT), obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej (AML), zespołu mielodysplastycznego (MDS) oraz guzów litych. W badaniach klinicznych, w których pacjenci otrzymywali Revlimid po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT), obserwowano przypadki nowotworów z limfocytów typu B (w tym chłoniaka Hodgkina).

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. 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.

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

Wyniki badań *in vitro* metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest metabolizowany przez enzymy z grupy cytochromu P450. Dane te sugerują, że podawanie lenalidomidu z produktami leczniczymi hamującymi enzymy cytochromu P450 nie powinno powodować interakcji lekowych u ludzi. Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 lub CYP3A.

Warfaryna

Jednoczesne wielokrotne podawanie lenalidomidu w dawce 10 mg nie wpływało na farmakokinetykę pojedynczej dawki R- i S-warfaryny. Jednoczesne podanie warfaryny w pojedynczej dawce 25 mg nie wpływało na farmakokinetykę lenalidomidu. 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 ścisłe kontrolowanie stężenia warfaryny podczas leczenia.

Digoksyna

Jednoczesne stosowanie z lenalidomidem w dawce 10 mg/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 sytuacji terapeutycznej (większe dawki lenalidomidu i jednoczesne leczenie deksametazonem). Z tego względu podczas leczenia lenalidomidem zaleca się kontrolowanie stężenia digoksyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża (patrz także punkty 4.3 i 4.4)

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 w czasie ciąży (patrz punkt 4.3).

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

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania leku 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 jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Laktacja

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lenalidomid może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania lenalidomidu zgłaszano zmęczenie, zawroty głowy, senność i niewyraźne widzenie. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

- a. Streszczenie profilu bezpieczeństwa u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

W dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano skojarzenie lenalidomidu i deksametazonu, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo z deksametazonem. Średni czas trwania ekspozycji na badany lek był istotnie dłuższy (44,0 tygodnie) w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (23,1 tygodni). Różnica ta została uzasadniona mniejszą częstością przerwania leczenia ze względu na wolniejszy rozwój choroby u pacjentów otrzymujących lenalidomid z deksametazonem (39,7%) niż wśród pacjentów przyjmujących placebo i deksametazon (70,4%).

W grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem u 325 (92%) pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane w porównaniu do 288 (82%) pacjentów w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi były:

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

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, które występowały istotnie częściej w grupie lenalidomidu z deksametazonem niż w grupie przyjmującej placebo i deksametazon należą: neutropenia (39,4%), zmęczenie (27,2%), osłabienie (17,6%), zaparcie (23,5%), kurcze mięśni (20,1%), trombocytopenia (18,4%), niedokrwistość (17,0%), biegunka (14,2%) i wysypka (10,2%).

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem 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 zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, łączenie z pojedynczymi przypadkami), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

b. Tabela streszczenia działań niepożądanych

Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych. Dane nie zostały skorygowane zgodnie z dłuższym czasem podawania leku w głównych badaniach klinicznych dla grup leczonych lenalidomidem z deksametazonem vs. placebo z deksametazonem (patrz punkt 5.1).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

| Klasy 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 <u>Często</u> Posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok | <u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne) |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | <u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*} | |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|---|---|--|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> Pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna | <u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^] | |
| <u>Zaburzenia endokrynologiczne</u> | <u>Często</u> Niedoczynność tarczycy | |
| <u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u> | <u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie | <u>Często</u> Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia |
| Zaburzenia psychiczne | <u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego | <u>Często</u> Depresja |
| 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> Niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma | <u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą |
| Zaburzenia ucha i błędnika | <u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szумы 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 [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|---|---|---|
| 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>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Bardzo często</u> Duszność, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa^ | <u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe |
| Zaburzenie żołądka i jelit | <u>Bardzo często</u> Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, ból brzucha, suchość w ustach, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy | <u>Często</u> Biegunka, zaparcia, nudności |
| 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 <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema <u>Niezbyt często</u> Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło | <u>Często</u> Wysypki |
| Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej | <u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną <u>Często</u> Obrzęki stawów | <u>Często</u> Osłabienie mięśniowe, ból kości <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów |

| Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia | Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania | Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania |
|---|---|--|
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Często Krwiomocz [^] , zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu Niezbyt często Nabyty zespół Fanconiego | Często Niewydolność nerek Niezbyt często Martwica kanalików nerkowych |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Często Zaburzenia wzrodu | |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo często Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) Często Ból w klatce piersiowej, letarg | Często Zmęczenie |
| Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach | Często Słuchzenie [^] | |

[^]Patrz punkt 4.8c.

W uzupełnieniu wymienionych powyżej działań niepożądanych, stwierdzonych w czasie głównych badań klinicznych, poniższa tabela prezentuje dane zebrane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 2: Podsumowanie działań niepożądanych rozpoznanych po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania/częstość występowania |
|--|--|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone | Rzadko: zespół lizy guza |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Nieznana: śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nieznana: zapalenie trzustki |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona [^] , toksyczna martwica naskórka [^] |

[^]Patrz punkt 4.8c.

c. 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

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).

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (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 z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok 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

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

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.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest specyficznych doświadczeń w leczeniu przedawkowania lenalidomidu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, 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: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04 AX04.

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwangiogenetyczne, 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 śródbłonka 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.

Badania kliniczne

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 3 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 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 (*time to progression* – TTP). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 176 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon, natomiast w badaniu MM-010 łącznie oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 175 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

W obu badaniach wyjściowa charakterystyka demograficzna i chorobowa były podobne w grupach przyjmujących lenalidomid z deksametazonem i przyjmujących placebo i deksametazon. 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 lenalidomidu z deksametazonem ($p < 0,00001$) 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 (*complete response* - CR) i odpowiedzi ogółem w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Wyniki tych analiz doprowadziły do odśledzenia badań, aby umożliwić pacjentom w grupie przyjmującej placebo i deksametazon otrzymywanie skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem.

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 1 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 lenalidomidem z deksametazonem (N = 353) w porównaniu do 20,1 tygodnia (95% CI: 17,7, 20,3) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon (N = 351). Mediana czasu przeżycia bez progresji wyniosła 48,1 tygodnia (95% CI: 36,4, 62,1) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 20,0 tygodni (95% CI: 16,1, 20,1) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Średni czas trwania leczenia wynosił 44,0 tygodnie

(min.: 0,1, max.: 254,9) dla lenalidomidu z deksametazonem i 23,1 tygodnia (min.: 0,3, max.: 238,1) dla placebo z deksametazonem. W obu badaniach istotnie większa pozostaje również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (*partial response* – PR) i odpowiedzi ogółem (CR+PR) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Mediana przeżywalności ogółem w przedłużonej analizie kontrolnej zbiorczej obu badań wynosi 164,3 (95% CI: 145,1, 192,6) tygodnia dla pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 136,4 tygodnia (95% CI: 113,1, 161,7) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Pomimo że 170 z 351 pacjentów randomizowanych do grupy placebo i deksametazon otrzymywało lenalidomid po wystąpieniu progresji lub po odśledzeniu badań, zbiorcza analiza przeżywalności ogółem wykazała istotnie statystycznie większą przeżywalność w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (wskaźnik ryzyka = 0,833, 95% CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tabela 1: 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) | Wskaźnik ryzyka [95% CI], wartość p ^a |
|---|-------------------------|--------------------------|---|
| Czas do zdarzenia | | | |
| 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 | 164,3 [145,1, 192,6] | 136,4 [113,1, 161,7] | 0,833 [0,687, 1,009] p = 0,045 |
| Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem | 82% | 75% | |
| Współczynnik odpowiedzi | | | Iloraz szans [95% CI], wartość p^b |
| Odpowiedź ogółem [n, %] | 212 (60,1) | 75 (21,4) | 5,53 [3,97, 7,71], p < 0,001 |
| Odpowiedź całkowita [n, %] | 58 (16,4) | 11 (3,1) | 6,08 [3,13, 11,80], p < 0,001 |

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

b: Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Badanie rozpoznawcze

Otwarte, randomizowane, wieloośrodkowe badanie fazy 3 zostało przeprowadzone z udziałem 445 pacjentów, z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim; 222 pacjentów zostało losowo przydzielonych do grupy lenalidomid/mała dawka deksametazonu, natomiast 223 zostało losowo przydzielonych do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu. Pacjenci przydzieleni w sposób losowy do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu otrzymali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1 do 21 w cyklu trwającym 28 dni oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę w dniach 1 do 4, 9 do 12 oraz 17 do 20 w cyklu trwającym 28 dni przez pierwsze cztery cykle. Pacjenci losowo przydzieleni do grupy lenalidomid/mała dawka deksametazonu otrzymali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę w dniach 1 do 21 w cyklu trwającym 28 dni oraz małą dawkę deksametazonu 40 mg/dobę w dniach 1, 8, 15 oraz 22 w cyklu trwającym 28 dni. W grupie lenalidomid/mała dawka deksametazonu, u 20 pacjentów (9,1%) przynajmniej raz doszło do przerwania podawania dawki w porównaniu do 65 pacjentów (29,3%) w grupie lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu.

W analizie post-hoc zaobserwowano niższą śmiertelność w grupie lenalidomid/mała dawka deksametazonu 6,8% (15/220) w porównaniu do grupy lenalidomid/zwykle stosowana dawka deksametazonu 19,3% (43/223), u pacjentów należących do grupy z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim, z medianą czasu obserwacji wynoszącą 72,3 tygodnia.

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

Biorąc pod uwagę, że grupa pacjentów nie odpowiada zatwierdzonemu wskazaniu, należy zachować ostrożność przy interpretacji niniejszych danych.

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 leku. 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, w których oszacowano skuteczność oraz bezpieczeństwo lenalidomidu, produkt podawany był bez uwzględnienia przyjmowania pokarmu. W związku z tym, lenalidomid może być podawany z jedzeniem lub bez jedzenia.

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 leku (patrz punkt 4.4).

Metabolizm i wydalanie

Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie ma działania hamującego CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A.

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

Lenalidomid jest metabolizowany w niewielkim zakresie, jako że 82% dawki zostaje wydalone w niezmienionej postaci z moczem. Hydroksy-lenalidomid oraz N-acetylo-lenalidomid stanowią odpowiednio 4,59% oraz 1,83% wydalonej dawki. Klirens nerkowy lenalidomidu przekracza szybkość filtracji kłębuszkowej, i w związku z tym, przynajmniej częściowo, jest on wydalany aktywnie. U zdrowych ochotników oraz u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, po zalecanych dawkach (5 do 25 mg/dobę), okres półtrwania w osoczu wynosi około 3 godziny.

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu leku, co prowadzi do zwiększenia AUC. 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. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

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 lek 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 > 2000 mg/kg/dobę u gryzoni. Wielokrotne podawanie doustne dawek 75, 150 i 300 mg/kg/dobę u szczurów przez maksymalnie 26 tygodni spowodowało odwracalne, związane z leczeniem zwiększenie mineralizacji miedniczek nerkowych w przypadku wszystkich 3 dawek, bardziej zaznaczone u samic. Poziom, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (poziom NOAEL) określono na poniżej 75 mg/kg/dobę, co stanowi wartość około 25-razy większą niż dobowa ekspozycja u ludzi oceniana na podstawie wartości AUC. Wielokrotne podawanie doustne dawek 4 i 6 mg/kg/dobę u małp przez maksymalnie 20 tygodni prowadziło do śmiertelności i znacznej toksyczności (znaczna utrata masy ciała, zmniejszenie liczby krwinek białych i czerwonych oraz płytek, krwotok wielonarządowy, zapalenie przewodu pokarmowego, atrofia układu chłonnego i szpiku kostnego). Wielokrotne podawanie doustne dawek 1 i 2 mg/kg/dobę u małp przez maksymalnie 1 rok spowodowało odwracalne zmiany w komórkowości szpiku kostnego, niewielki spadek stosunku komórek mieloidalnych: erytroidalnych oraz atrofię grasicy. Obserwowano łagodne zmniejszenie liczby krwinek białych przy dawce 1 mg/kg/dobę, odpowiadającej w przybliżeniu tej samej dawce u ludzi obliczanej przez porównania wartości AUC.

Badania mutagenności prowadzone *in vitro* (mutacje bakterii, limfocyty ludzkie, komórki chłoniaka myszy, transformacja komórek zarodkowych chomika syryjskiego) oraz *in vivo* (mikrojąderka komórkowe szczura) ujawniły brak działania mutagennego leku na poziomie genowym i chromosomalnym. Nie przeprowadzono badań karcynogenności 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 bezpośrednio 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: Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Atrament nadruku: Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Wodorotlenek potasu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki są dostarczane w opakowaniach kartonowych. Każde opakowanie zawiera trzy blistry z polichlororku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej, z których każdy zawiera siedem kapsułek. Łącznie w opakowaniu znajduje się 21 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/391/004

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

14/06/2007

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu/>.