

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

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*).

Podawanie

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno 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).

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 $< 0,5 \times 10^9/l$ powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki 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 doświadczenia dotyczącego stosowania 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 zaburzeniami czynności nerek w początkowym okresie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Łagodne zaburzenia czynności nerek ($Cl_k \geq 50$ ml/min.)	25 mg raz na dobę (pełna dawka)
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)	15 mg, 3 razy w tygodniu po każdej 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.

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. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży nie można wykluczyć wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu.

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 potencjalne 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 brak jest danych klinicznych dotyczących obecności lenalidomidu w spermie ludzkiej. Mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć potencjalne działania teratogenne leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w wieku rozrodczym.
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego 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 (n.p.: desogestrel)

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).

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

Zwykle nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie wprowadzania 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 IU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej.

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.

Mezcyżni

Nie wiadomo, czy lenalidomid jest obecny w spermie. Z tego względu wszyscy pacjenci płci męskiej muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Dodatkowe środki ostrożności

W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Lenalidomid powinien zostać wydany w ciągu maksymalnie 7 dni od jego przepisania.

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 ani spermy.

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 potencjalnej 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 potencjalnego ryzyka teratogennego i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich (deep vein thrombosis – DVT) i zatorowości płucnej (pulmonary embolism – PE) (patrz punkty 4.5 i 4.8). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występująca w wywiadzie DVT 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 13 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, takich jak heparyny drobnocząsteczkowe lub warfaryna, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

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. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (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.

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.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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. 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 ściśle kontrolowanie stężenia warfaryny podczas leczenia.

Digoksyna

Jednoczesne stosowanie z lenalidomidem w dawce 10 mg/dobę zwiększało stężenie osoczone 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 Ciąża i laktacja

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. Nie można wykluczyć wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu.

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania lenalidomidu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Z tego względu lenalidomid jest przeciwwskazany w czasie ciąży.

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.

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid brak jest danych klinicznych na temat obecności lenalidomidu w spermie ludzkiej. Z tego względu mężczyźni zażywający lenalidomid muszą stosować prezerwatywy, jeśli ich partnerki są w wieku rozrodczym i nie stosują 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 mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, łącznie z pojedynczymi przypadkami). W większości przypadków nie obserwowano istotnej różnicy w częstości występowania określonych działań niepożądanych pomiędzy dwiema grupami leczenia. Jedynie reakcje niepożądane oznaczone symbolem * występowały istotnie częściej w ramieniu leczonym lenalidomidem z deksametazonem niż w ramieniu otrzymującym placebo i deksametazon.

Działania niepożądane związane z lekiem obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem:

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększenie wskaźnika INR, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi,

zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, dodatni wyniki oznaczenia przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii

Zaburzenia serca

Często: Migotanie przedsionków, kołatania serca
Niezbym często: Zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, niewydolność zastawek serca, trzepotanie przedsionków, zaburzenie rytmu, trigeminia komorowa, bradykardia, tachykardia, wydłużenie odstępu QT, tachykardia zatokowa

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

Niezbym często: Nieprawidłowości chromosomalne

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Neutropenia*, trombocytopenia*, niedokrwistość*
Często: Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, leukopenia*, limfopenia*
Niezbym często: Granulocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, hemoliza, nadkrzepliwość, koagulopatia, monocytopenia, leukocytoza, limfadenopatia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Epizody mózgowo-naczyniowe, omdlenie, neuropatia obwodowa, neuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, utrata czucia smaku, zaburzenia smaku, parestezje, ból głowy, drżenie*, niedoczulica*, senność, zaburzenia pamięci
Niezbym często: Krwotok wewnątrzczaszkowy, zakrzepica wewnątrzczaszkowych zatok żylnych, udar niedokrwiniowy, niedokrwienie mózgu, przejściowe napady niedokrwienne, leukoencefalopatia, neurotoksyczność, polineuropatia, obwodowa neuropatia ruchowa, przykre odczuwanie bodźców, afonia, dysfonia, zaburzenie uwagi, ataksja, zaburzenie równowagi, zawroty głowy w trakcie pionizacji, uczucie pieczenia, ból korzeniowy w okolicy szyjnej kręgosłupa, zaburzenie ruchów dowolnych, przeczulica, dysfunkcja ruchowa, zespół miasteniczny, parestezje w jamie ustnej, nadaktywność psychoruchowa, brak węchu

Zaburzenia oka

Często: Niewyraźne widzenie, zaćma, zmniejszona ostrość widzenia, wzmożone łzawienie
Niezbym często: Ślepotą, miażdżyca tętnic siatkówki, zakrzepica żył siatkówki, zapalenie rogówki, zaburzenie widzenia, obrzęk powiek, zapalenie spojówek, świąd oka, zaczerwienienie oka, podrażnienie oka, suchość oczu

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: Zawroty głowy
Niezbym często: Głuchota, niedosłuch, szum w uszach, ból ucha, świąd ucha

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Zatorowość płucna, duszność*, duszność wysiłkowa, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, chrypka, czkawka
Niezbym często: Bronchopneumopatia, astma, niewydolność oddechowa, przekrwienie płuc, ból opłucnowy, przekrwienie tkanek nosa, wzmożona produkcja wydzieliny w gardle, zapalenie krtani, przekrwienie zatok, ból zatok, nieżyt nosa, suchość w gardle

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Zaparcie, biegunka, nudności, przyrost i spadek masy ciała
Często: Wymioty, niestrawność, ból w nadbrzuszu, zapalenie żołądka, wzdęcie brzucha, ból brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w ustach, wzdęcie
Niezbym często: Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z wrzodu trawiennego, zapalenie przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie jelita grubego, zapalenie kątnicy, zapalenie żołądka i dwunastnicy, brak śliny, zapalenie prostaty, zapalenie żołądka i jelit, ból przełyku, dysfagia, ból podczas polykania,

guzki krwawnicze, dyskomfort w nadbrzuszu, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie czerwieni wargowej, ból języka, zapalenie dziąseł, owrzodzenie warg, owrzodzenie języka, ból jamy ustnej, ból zęba, wrażliwość zębów, krwawienie z dziąsła, niedoczulica jamy ustnej, ból warg, obłożenie języka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: Niewydolność nerek
Niezbym często: Ostra niewydolność nerek, częstomocz, martwica cewek nerkowych, zapalenie pęcherza, krwimocz, zaleganie moczu, dyzuria, nabyty zespół Fanconi'ego, nietrzymanie moczu, wielomocz, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, oddawanie moczu w nocy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Wysypka*
Często: Obrzęk twarzy, suchość skóry, świąd*, rumień, zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, nadmierna pigmentacja skóry, wykwit, wzmożone pocenie, poty nocne, łysienie
Niezbym często: Rumień guzowaty, pokrzywka, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowa, swędząca wysypka, wysypka plamkowa, nadmierne rogowacenie, stłuczenie, przetoki skórne, trądzik, trądzikowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy, wrzodziejąca odleżyna, pigmentacja warg, świerzbicząca, trądzik różowaty, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotokowe zapalenie skóry, uczucie palenia skóry, złuszczenie skóry, odbarwienie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: Kurcz mięśni*, osłabienie mięśniowe
Często: Miopatia steroidowa, miopatia, bóle mięśni, bóle stawów, ból pleców, ból kości, ból kończyn, ból ściany klatki piersiowej, obrzęki obwodowe
Niezbym często: Martwica kości, atrofia mięśniowa, zanik mięśni, ból stopy, skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, kurcze nocne, ból pachwiny, ból zuchwy, ból szyi, zapalenie kręgosłupa, sztywność stawów, obrzęk stawów, sztywność mięśniowo-szkieletowa, uczucie dyskomfortu kończyn, zniekształcenia palucha, obrzęk miejscowy

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: Objawy cushingoidalne
Niezbym często: Supresja nadnerczy, niewydolność nadnerczy, nabyta niedoczynność tarczycy, zwiększone i zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, hirsutyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Hiperglikemia, jadłowstręt, hipokalcemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipomagnezemia, zastój płynów
Niezbym często: Kwasica metaboliczna, cukrzyca, hiponatremia, hiperkalcemia, hiperurykemia, hypoalbuminemia, kacheksja, brak prawidłowego rozwoju i wzrostu, dna, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, wzmożony apetyt

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zapalenie płuc*, zakażenie dolnych dróg oddechowych, półpasiec, opryszczka (*Herpes Simplex*), zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, kandydoza jamy ustnej, zakażenie grzybicze jamy ustnej
Niezbym często: Wstrząs septyczny, zapalenie opon mózgowych, posocznica neutropeniczna, posocznica, posocznica w przebiegu zakażenia *Escherichia*, posocznica w przebiegu zakażenia *Clostridium difficile*, bakteriemia w przebiegu zakażenia *Enterobacter*, podostre zapalenie wsierdza, zapalenie płuc i oskrzeli, płątowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii*, pierwotne atypowe zapalenie płuc, ostre zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, półpasiec oczny,

neuralgia po przebytych pólpaściu, zakażenie gruczołu krokowego, zespół zatokowo-oskrzelowy, kandydoza przełyku, zakaźne zapalenie kaletki, róża, zapalenie tkanki łącznej, ropnie zębów, przewlekłe zapalenie zatok, czyrak, wysypka krostkowa, zakażenie ucha, zakażenie grzybicze, kandydoza narządów płciowych, zakażenie drożdżakowe, grypa, grzybica skóry i przydatków, zakażenie grzybicze stopy, kłykciny odbytu

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: Powikłania związane z raną

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często: Rak podstawnokomórkowy, glejak wielopostaciowy

Zaburzenia naczyniowe

Często: Zakrzepica żył głębokich*, zakrzepica żylna kończyn, hipotonia*, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, zaczerwienienie zwłaszcza twarzy

Niezbyt często: Zapaść krążeniowa, zakrzepica, niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, chromanie przestankowe, zapalenie żył, bladeść, wybroczyny, krwiak, zespół pozakrzepowy, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Zmęczenie*, osłabienie*, obrzęk obwodowy

Często: Gorączka, drżenia, zapalenie błony śluzowej, obrzęk, letarg, złe samopoczucie

Niezbyt często: Bardzo wysoka gorączka, ból w klatce piersiowej, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej, ból, trudności z chodzeniem, zaburzenie chodzenia, pragnienie, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie zimna, uczucie drżenia ze zdenerwowania, objawy grypopodobne, uczucie zatykania w gardle, upadek, upośledzone gojenie

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Nabyta hipogammaglobulinemia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Zaburzenia wzrodu, ginekomastia, krwotok maciczny, ból sutków

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: Bezsensowność

Często: Stan splątania, omamy, depresja, agresja, pobudzenie, zmiana nastroju, lęk, nerwowość, drażliwość, nagłe zmiany nastroju

Niezbyt często: Zaburzenia psychotyczne, hipomania, urojenia, zmiany stanu umysłowego, zaburzenie snu, dziwne sny, obniżenie nastroju, zmiana afektu, apatia, utrata popędu płciowego, koszmary, zmiana osobowości, ataki paniki, niepokój

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 50 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, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym osoczowych komórek szpiczaka mnogiego i guzów związanych 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 nasilenia 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 lat, 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. W obu badaniach istotnie większa była również częstość odpowiedzi całkowitej (*complete response – CR*) i odpowiedzi ogólnej (*overall response – OR*) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Wyniki tych analiz doprowadziły do odświeżenia badań, aby umożliwić pacjentom w grupie przyjmującej placebo i deksametazon otrzymanie skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem.

W tabeli 1 podsumowano częstości odpowiedzi na podstawie analiz najlepszych odpowiedzi w badaniach MM-009 i MM-010.

W zbiorczej analizie kontrolnej badań MM-009 i MM-010 (n = 704), mediana TTP wyniosła 48,3 tygodni (95% CI: 41,1, 60,1) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem (n = 353) w porównaniu do 20,1 tygodni (95% CI: 19,9, 20,7) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazonem (n = 351). Mediana czasu przeżycia bez nasilenia choroby (*progression free survival* – PFS) wyniosła 47,3 tygodni (95% CI: 36,9, 58,4) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 20,1 tygodni (95% CI: 18,1, 20,3) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Średni czas trwania leczenia wynosił 28,1 tygodnia (min.: 0,1, maks.: 110,7). W obu badaniach istotnie większa była również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (*partial response* – PR) i odpowiedzi ogólnej (OR) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Przeżywalność ogólna (*overall survival* – OS) w badaniach zbiorczych po jednym roku od rozpoczęcia leczenia wynosiła 82% dla pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 75% u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon, przy średnim okresie obserwacji 98,0 tygodniu (min.: 0,3, maks.: 163,3). Pomimo że 170 z 351 pacjentów randomizowanych do grupy placebo i deksametazonu otrzymywało leczenie lenalidomidem z deksametazonem po odślepieniu badań, analiza zbiorcza OS wykazała istotnie statystycznie lepszą przeżywalność w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (ryzyko względne = 0,75, 95% CI = [0,59, 0,95], p = 0,015). W tabeli 1 podsumowano kluczowe wyniki dotyczące skuteczności uzyskane na podstawie analiz zbiorczych danych z okresu obserwacji w badaniach MM-009 i MM-010.

Tabela 1: Podsumowanie wyników analiz dotyczących skuteczności w chwili usunięcia maskowania w badaniach — badania zbiorcze MM-009 i MM-010

Punkt końcowy	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	Ryzyko względne/iloraz szans ^a , 95% CI, wartość p
Mediana Czasu Progresji [tygodnie] [95% CI]	48,3 [41,1, 60,1]	20,1 [19,9, 20,7]	0,35 [0,29, 0,43] p < 0,001 ^b
Odpowiedź Ogólna [n, %]	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13, 0,25], p < 0,001 ^c
Odpowiedź Całkowita [n, %]	53 (15,0)	7 (2,0)	0,12 [0,05, 0,26], p < 0,001 ^c
Odpowiedź Częściowa [n, %]	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21, 0,42], p < 0,001 ^c
Mediana Czasu przeżycia bez nasilenia choroby [tygodnie] [95% CI]	47,3 [36,9, 58,4]	20,1 [18,1, 20,3]	0,38 [0,32, 0,46] p < 0,001 ^b
Roczna częstość przeżywalności ogólnej	82%	75%	0,75 [0,59, 0,95] p = 0,015 ^b

a: Ryzyko względne dotyczy zmiennych TTP, PFS i OS; iloraz szans dotyczy odsetka odpowiedzi. Wartość poniżej 1 w połączeniu z wartością p poniżej 0,025 wskazuje na przewagę lenalidomidu z deksametazonem nad placebo z deksametazonem.

b: Jedno-czynnikowy test log rank

c: Jednoczynnikowy test chi kwadrat korekcją ciągłości

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lenalidomid ma nieparzysty 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 u zdrowych ochotników, przy czym maksymalne stężenie w osoczu występowało po 0,625 do 1,5 godziny od podania. Wchłanianie nie ulega zmianie podczas jednoczesnego przyjmowania posiłku. 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%.

Dystrybucja

Stopień wiązania (^{14}C)-lenalidomidu *in vitro* z białkami osocza było niskie i wynosiło średnio 22,7% u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i 29,2% u zdrowych ochotników.

Metabolizm i wydalanie

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

Większość lenalidomidu wydalana jest w postaci niezmienionej z moczem. Udział wydalania nerkowego w wydalaniu całkowitym wynosił 65-85% u pacjentów z normalną czynnością nerek. Proces ten przekracza szybkość przesączania kłębuszkowego, dlatego też przyjmuje się, że zachodzi on czynnie i biernie. Wykazano zwiększanie się okresu połowicznej eliminacji wraz z dawką, od około 3 godzin przy dawce 5 mg do około 9 godzin przy dawkach 400 mg (uważa się, że większa dawka umożliwia lepszą ocenę $t_{1/2}$). Stężenia stacjonarne są osiągnięte w 4. dniu.

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.

Analizy farmakokinetyczne przeprowadzone w czasie badań pacjentów ze szpiczakiem mnogim wskazują, że lenalidomid jest szybko wchłaniany przy wszystkich poziomach dawek, przy czym maksymalne stężenia w osoczu występują pomiędzy 0,5 i 4,0 godzinami po podaniu dawki zarówno w dniu 1 jak i w dniu 28. Wartości C_{max} i AUC u pacjentów ze szpiczakiem mnogim rosną proporcjonalnie do dawki po podaniu dawki pojedynczej lub wielokrotnej. Ekspozycja u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest nieco większa, na co wskazują wartości C_{max} i AUC w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami płci męskiej, ponieważ zależność klirens/frakcja biodostępności leku (CL/F) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest niższa (około 200 ml/min. w porównaniu do 300 ml/min.) niż u zdrowych ochotników. Jest to zgodne z zaburzeniami czynności nerek występującym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, prawdopodobnie związanym z ich wiekiem (średni wiek pacjentów 58 lat wobec 29 lat w przypadku zdrowych ochotników) i ich chorobą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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 porównanie wartości AUC.

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

Badanie dotyczące płodności i wczesnego okresu rozwoju embrionalnego u samców i samic szczurów, którym podawano lenalidomid w dawce do 500 mg/kg/dobę, nie wykazało toksyczności dla osobników dorosłych i brak działań niepożądanych w zakresie płodności lub wczesnego rozwoju embrionalnego.

Badania toksyczności w okresie rozwojowym zostały przeprowadzone u szczurów i królików. Podawanie doustne lenalidomidu w dawkach do 500 mg/kg/dobę u szczurów nie spowodowało działań teratogennych. Niemniej szczury nie są gatunkiem uznawanym za właściwy model do badań analogów talidomidu.

Podanie doustne lenalidomidu w dawkach 3, 10 i 20 mg/kg/dobę u królików nie wiązało się z nieprawidłowościami kończyn. Toksyczność rozwojowa przy dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę charakteryzowała się niewielkim zmniejszeniem masy płodów, zwiększoną częstością utarty ciąży po zagnieżdżeniu (resorpcja wczesna i późna oraz zgony wewnątrzmaciczne) oraz zewnętrznymi zmianami makroskopowymi płodów związanymi z zachorowalnością i działaniami farmakotoksycznymi lenalidomidu (purpurowe przebarwienie skóry całego ciała). 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. Znaczenie tych działań dla ludzi nie jest znane. Przy dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę obserwowano również zmienność w obrębie tkanek miękkich i szkieletu płodów. Obejmowały one drobne zamiany w kostnieniu czaszki (nieregularność szwu nosowo-czołowego) i niewielkie opóźnienia kostnienia kości śródreżca, związane ze zmniejszoną masą ciała płodów. Poziom NOAEL u matki i rozwojowy poziom NOAEL u królików wynosił 3 mg/kg/dobę lenalidomidu, co odpowiada marginesowi bezpieczeństwa równemu 1,3, zakładając, że dawka terapeutyczna wynosi 25 mg/dobę.

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 trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celgene Europe Limited
8 The Square
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1FW
Wielka Brytania

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

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

{DD/MM/RRRR}

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA): <http://www.emea.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

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*).

Podawanie

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno 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).

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 $< 0,5 \times 10^9/l$ powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki 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 doświadczenia dotyczącego stosowania 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 zaburzeniami czynności nerek w początkowym okresie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Łagodne zaburzenia czynności nerek ($Cl_k \geq 50$ ml/min.)	25 mg raz na dobę (pełna dawka)
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)	15 mg, 3 razy w tygodniu po każdej 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.

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. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży nie można wykluczyć wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu.

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 potencjalne 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 brak jest danych klinicznych dotyczących obecności lenalidomidu w spermie ludzkiej. Mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć potencjalne działania teratogenne leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w wieku rozrodczym.
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego 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 (n.p.: desogestrel)

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).

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

Zwykle nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie wprowadzania 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 IU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej.

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.

Mezcyżni

Nie wiadomo, czy lenalidomid jest obecny w spermie. Z tego względu wszyscy pacjenci płci męskiej muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Dodatkowe środki ostrożności

W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Lenalidomid powinien zostać wydany w ciągu maksymalnie 7 dni od jego przepisania.

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 ani spermy.

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 potencjalnej 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 potencjalnego ryzyka teratogennego i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich (deep vein thrombosis – DVT) i zatorowości płucnej (pulmonary embolism – PE) (patrz punkty 4.5 i 4.8). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występująca w wywiadzie DVT 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 13 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, takich jak heparyny drobnocząsteczkowe lub warfaryna, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

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. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (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.

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.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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. 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 osoczone 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 Cięża i laktacja

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. Nie można wykluczyć wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu.

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania lenalidomidu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Z tego względu lenalidomid jest przeciwwskazany w czasie ciąży.

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.

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid brak jest danych klinicznych na temat obecności lenalidomidu w spermie ludzkiej. Z tego względu mężczyźni zażywający lenalidomid muszą stosować prezerwatywy, jeśli ich partnerki są w wieku rozrodczym i nie stosują 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 mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, łącznie z pojedynczymi przypadkami). W większości przypadków nie obserwowano istotnej różnicy w częstości występowania określonych działań niepożądanych pomiędzy dwiema grupami leczenia. Jedynie reakcje niepożądane oznaczone symbolem * występowały istotnie częściej w ramieniu leczonym lenalidomidem z deksametazonem niż w ramieniu otrzymującym placebo i deksametazon.

Działania niepożądane związane z lekiem obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem:

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększenie wskaźnika INR, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi,

zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, dodatni wyniki oznaczenia przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii

Zaburzenia serca

Często: Migotanie przedsionków, kołatania serca
Niezbym często: Zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, niewydolność zastawek serca, trzepotanie przedsionków, zaburzenie rytmu, trigeminia komorowa, bradykardia, tachykardia, wydłużenie odstępu QT, tachykardia zatokowa

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

Niezbym często: Nieprawidłowości chromosomalne

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Neutropenia*, trombocytopenia*, niedokrwistość*
Często: Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, leukopenia*, limfopenia*
Niezbym często: Granulocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, hemoliza, nadkrzepliwość, koagulopatia, monocytopenia, leukocytoza, limfadenopatia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Epizody mózgowo-naczyniowe, omdlenie, neuropatia obwodowa, neuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, utrata czucia smaku, zaburzenia smaku, parestezje, ból głowy, drżenie*, niedoczulica*, senność, zaburzenia pamięci
Niezbym często: Krwotok wewnątrzczaszkowy, zakrzepica wewnątrzczaszkowych zatok żylnych, udar niedokrwiniowy, niedokrwienie mózgu, przejściowe napady niedokrwienne, leukoencefalopatia, neurotoksyczność, polineuropatia, obwodowa neuropatia ruchowa, przykre odczuwanie bodźców, afonia, dysfonia, zaburzenie uwagi, ataksja, zaburzenie równowagi, zawroty głowy w trakcie pionizacji, uczucie pieczenia, ból korzeniowy w okolicy szyjnej kręgosłupa, zaburzenie ruchów dowolnych, przeczulica, dysfunkcja ruchowa, zespół miasteniczny, parestezje w jamie ustnej, nadaktywność psychoruchowa, brak węchu

Zaburzenia oka

Często: Niewyraźne widzenie, zaćma, zmniejszona ostrość widzenia, wzmożone łzawienie
Niezbym często: Ślepotą, miażdżyca tętnic siatkówki, zakrzepica żył siatkówki, zapalenie rogówki, zaburzenie widzenia, obrzęk powiek, zapalenie spojówek, świąd oka, zaczerwienienie oka, podrażnienie oka, suchość oczu

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: Zawroty głowy
Niezbym często: Głuchota, niedosłuch, szum w uszach, ból ucha, świąd ucha

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Zatorowość płucna, duszność*, duszność wysiłkowa, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, chrypka, czkawka
Niezbym często: Bronchopneumopatia, astma, niewydolność oddechowa, przekrwienie płuc, ból opłucnowy, przekrwienie tkanek nosa, wzmożona produkcja wydzieliny w gardle, zapalenie krtani, przekrwienie zatok, ból zatok, nieżyt nosa, suchość w gardle

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Zaparcie, biegunka, nudności, przyrost i spadek masy ciała
Często: Wymioty, niestrawność, ból w nadbrzuszu, zapalenie żołądka, wzdęcie brzucha, ból brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w ustach, wzdęcie
Niezbym często: Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z wrzodu trawiennego, zapalenie przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie jelita grubego, zapalenie kątnicy, zapalenie żołądka i dwunastnicy, brak śliny, zapalenie prostaty, zapalenie żołądka i jelit, ból przełyku, dysfagia, ból podczas polykania,

guzki krwawnicze, dyskomfort w nadbrzuszu, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie czerwieni wargowej, ból języka, zapalenie dziąseł, owrzodzenie warg, owrzodzenie języka, ból jamy ustnej, ból zęba, wrażliwość zębów, krwawienie z dziąsła, niedoczulica jamy ustnej, ból warg, obłożenie języka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: Niewydolność nerek
Niezbym często: Ostra niewydolność nerek, częstomocz, martwica cewek nerkowych, zapalenie pęcherza, krwimocz, zaleganie moczu, dyzuria, nabyty zespół Fanconi'ego, nietrzymanie moczu, wielomocz, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, oddawanie moczu w nocy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Wysypka*
Często: Obrzęk twarzy, suchość skóry, świąd*, rumień, zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, nadmierna pigmentacja skóry, wykwit, wzmożone pocenie, poty nocne, łysienie
Niezbym często: Rumień guzowaty, pokrzywka, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowa, swędząca wysypka, wysypka plamkowa, nadmierne rogowacenie, stłuczenie, przetoki skórne, trądzik, trądzikowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy, wrzodziejąca odleżyna, pigmentacja warg, świerzbicząca, trądzik różowaty, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotokowe zapalenie skóry, uczucie palenia skóry, złuszczenie skóry, odbarwienie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: Kurcz mięśni*, osłabienie mięśniowe
Często: Miopatia steroidowa, miopatia, bóle mięśni, bóle stawów, ból pleców, ból kości, ból kończyn, ból ściany klatki piersiowej, obrzęki obwodowe
Niezbym często: Martwica kości, atrofia mięśniowa, zanik mięśni, ból stopy, skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, kurcze nocne, ból pachwiny, ból zuchwy, ból szyi, zapalenie kręgosłupa, sztywność stawów, obrzęk stawów, sztywność mięśniowo-szkieletowa, uczucie dyskomfortu kończyn, zniekształcenia palucha, obrzęk miejscowy

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: Objawy cushingoidalne
Niezbym często: Supresja nadnerczy, niewydolność nadnerczy, nabyta niedoczynność tarczycy, zwiększone i zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, hirsutyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Hiperglikemia, jadłowstręt, hipokalcemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipomagnezemia, zastój płynów
Niezbym często: Kwasica metaboliczna, cukrzyca, hiponatremia, hiperkalcemia, hiperurykemia, hypoalbuminemia, kacheksja, brak prawidłowego rozwoju i wzrostu, dna, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, wzmożony apetyt

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zapalenie płuc*, zakażenie dolnych dróg oddechowych, półpasiec, opryszczka (*Herpes Simplex*), zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, kandydoza jamy ustnej, zakażenie grzybicze jamy ustnej
Niezbym często: Wstrząs septyczny, zapalenie opon mózgowych, posocznica neutropeniczna, posocznica, posocznica w przebiegu zakażenia *Escherichia*, posocznica w przebiegu zakażenia *Clostridium difficile*, bakteriemia w przebiegu zakażenia *Enterobacter*, podostre zapalenie wsierdza, zapalenie płuc i oskrzeli, płątowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii*, pierwotne atypowe zapalenie płuc, ostre zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, półpasiec oczny,

neuralgia po przebytych pólpaściu, zakażenie gruczołu krokowego, zespół zatokowo-oskrzelowy, kandydoza przełyku, zakażenie zapalenie kaletki, róża, zapalenie tkanki łącznej, ropnie zębów, przewlekłe zapalenie zatok, czyrak, wysypka krostkowa, zakażenie ucha, zakażenie grzybicze, kandydoza narządów płciowych, zakażenie drożdżakowe, grypa, grzybica skóry i przydatków, zakażenie grzybicze stopy, kłykciny odbytu

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: Powikłania związane z raną

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często: Rak podstawnokomórkowy, glejak wielopostaciowy

Zaburzenia naczyniowe

Często: Zakrzepica żył głębokich*, zakrzepica żylna kończyn, hipotonia*, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, zaczerwienienie zwłaszcza twarzy

Niezbyt często: Zapaść krążeniowa, zakrzepica, niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, chromanie przestankowe, zapalenie żył, bladeść, wybroczyny, krwiak, zespół pozakrzepowy, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Zmęczenie*, osłabienie*, obrzęk obwodowy

Często: Gorączka, drżenia, zapalenie błony śluzowej, obrzęk, letarg, złe samopoczucie

Niezbyt często: Bardzo wysoka gorączka, ból w klatce piersiowej, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej, ból, trudności z chodzeniem, zaburzenie chodzenia, pragnienie, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie zimna, uczucie drżenia ze zdenerwowania, objawy grypopodobne, uczucie zatykania w gardle, upadek, upośledzone gojenie

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Nabyta hipogammaglobulinemia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Zaburzenia wzrodu, ginekomastia, krwotok maciczny, ból sutków

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: Bezsensowność

Często: Stan splątania, omamy, depresja, agresja, pobudzenie, zmiana nastroju, lęk, nerwowość, drażliwość, nagłe zmiany nastroju

Niezbyt często: Zaburzenia psychotyczne, hipomania, urojenia, zmiany stanu umysłowego, zaburzenie snu, dziwne sny, obniżenie nastroju, zmiana afektu, apatia, utrata popędu płciowego, koszmary, zmiana osobowości, ataki paniki, niepokój

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 50 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, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym osoczowych komórek szpiczaka mnogiego i guzów związanych 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 nasilenia 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 lat, 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. W obu badaniach istotnie większa była również częstość odpowiedzi całkowitej (*complete response – CR*) i odpowiedzi ogólnej (*overall response – OR*) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Wyniki tych analiz doprowadziły do odświeżenia badań, aby umożliwić pacjentom w grupie przyjmującej placebo i deksametazon otrzymanie skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem.

W tabeli 1 podsumowano częstości odpowiedzi na podstawie analiz najlepszych odpowiedzi w badaniach MM-009 i MM-010.

W zbiorczej analizie kontrolnej badań MM-009 i MM-010 (n = 704), mediana TTP wyniosła 48,3 tygodni (95% CI: 41,1, 60,1) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem (n = 353) w porównaniu do 20,1 tygodni (95% CI: 19,9, 20,7) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazonem (n = 351). Mediana czasu przeżycia bez nasilenia choroby (*progression free survival* – PFS) wyniosła 47,3 tygodni (95% CI: 36,9, 58,4) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 20,1 tygodni (95% CI: 18,1, 20,3) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Średni czas trwania leczenia wynosił 28,1 tygodnia (min.: 0,1, maks.: 110,7). W obu badaniach istotnie większa była również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (*partial response* – PR) i odpowiedzi ogólnej (OR) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Przeżywalność ogólna (*overall survival* – OS) w badaniach zbiorczych po jednym roku od rozpoczęcia leczenia wynosiła 82% dla pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 75% u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon, przy średnim okresie obserwacji 98,0 tygodniu (min.: 0,3, maks.: 163,3). Pomimo że 170 z 351 pacjentów randomizowanych do grupy placebo i deksametazonu otrzymywało leczenie lenalidomidem z deksametazonem po odślepieniu badań, analiza zbiorcza OS wykazała istotnie statystycznie lepszą przeżywalność w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (ryzyko względne = 0,75, 95% CI = [0,59, 0,95], p = 0,015). W tabeli 1 podsumowano kluczowe wyniki dotyczące skuteczności uzyskane na podstawie analiz zbiorczych danych z okresu obserwacji w badaniach MM-009 i MM-010.

Tabela 1: Podsumowanie wyników analiz dotyczących skuteczności w chwili usunięcia maskowania w badaniach — badania zbiorcze MM-009 i MM-010

Punkt końcowy	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	Ryzyko względne/iloraz szans ^a , 95% CI, wartość p
Mediana Czasu Progresji [tygodnie] [95% CI]	48,3 [41,1, 60,1]	20,1 [19,9, 20,7]	0,35 [0,29, 0,43] p < 0,001 ^b
Odpowiedź Ogólna [n, %]	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13, 0,25], p < 0,001 ^c
Odpowiedź Całkowita [n, %]	53 (15,0)	7 (2,0)	0,12 [0,05, 0,26], p < 0,001 ^c
Odpowiedź Częściowa [n, %]	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21, 0,42], p < 0,001 ^c
Mediana Czasu przeżycia bez nasilenia choroby [tygodnie] [95% CI]	47,3 [36,9, 58,4]	20,1 [18,1, 20,3]	0,38 [0,32, 0,46] p < 0,001 ^b
Roczna częstość przeżywalności ogólnej	82%	75%	0,75 [0,59, 0,95] p = 0,015 ^b

a: Ryzyko względne dotyczy zmiennych TTP, PFS i OS; iloraz szans dotyczy odsetka odpowiedzi. Wartość poniżej 1 w połączeniu z wartością p poniżej 0,025 wskazuje na przewagę lenalidomidu z deksametazonem nad placebo z deksametazonem.

b: Jedno-czynnikowy test log rank

c: Jednoczynnikowy test chi kwadrat korekcją ciągłości

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lenalidomid ma nieparzysty 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 u zdrowych ochotników, przy czym maksymalne stężenie w osoczu występowało po 0,625 do 1,5 godziny od podania. Wchłanianie nie ulega zmianie podczas jednoczesnego przyjmowania posiłku. 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%.

Dystrybucja

Stopień wiązania (^{14}C)-lenalidomidu *in vitro* z białkami osocza było niskie i wynosiło średnio 22,7% u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i 29,2% u zdrowych ochotników.

Metabolizm i wydalanie

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

Większość lenalidomidu wydalana jest w postaci niezmienionej z moczem. Udział wydalania nerkowego w wydalaniu całkowitym wynosił 65-85% u pacjentów z normalną czynnością nerek. Proces ten przekracza szybkość przesączania kłębuszkowego, dlatego też przyjmuje się, że zachodzi on czynnie i biernie. Wykazano zwiększanie się okresu połowicznej eliminacji wraz z dawką, od około 3 godzin przy dawce 5 mg do około 9 godzin przy dawkach 400 mg (uważa się, że większa dawka umożliwia lepszą ocenę $t_{1/2}$). Stężenia stacjonarne są osiągnięte w 4. dniu.

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.

Analizy farmakokinetyczne przeprowadzone w czasie badań pacjentów ze szpiczakiem mnogim wskazują, że lenalidomid jest szybko wchłaniany przy wszystkich poziomach dawek, przy czym maksymalne stężenia w osoczu występują pomiędzy 0,5 i 4,0 godzinami po podaniu dawki zarówno w dniu 1 jak i w dniu 28. Wartości C_{max} i AUC u pacjentów ze szpiczakiem mnogim rosną proporcjonalnie do dawki po podaniu dawki pojedynczej lub wielokrotnej. Ekspozycja u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest nieco większa, na co wskazują wartości C_{max} i AUC w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami płci męskiej, ponieważ zależność klirens/frakcja biodostępności leku (CL/F) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest niższa (około 200 ml/min. w porównaniu do 300 ml/min.) niż u zdrowych ochotników. Jest to zgodne z zaburzeniami czynności nerek występującym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, prawdopodobnie związanym z ich wiekiem (średni wiek pacjentów 58 lat wobec 29 lat w przypadku zdrowych ochotników) i ich chorobą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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 porównanie wartości AUC.

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

Badanie dotyczące płodności i wczesnego okresu rozwoju embrionalnego u samców i samic szczurów, którym podawano lenalidomid w dawce do 500 mg/kg/dobę, nie wykazało toksyczności dla osobników dorosłych i brak działań niepożądanych w zakresie płodności lub wczesnego rozwoju embrionalnego.

Badania toksyczności w okresie rozwojowym zostały przeprowadzone u szczurów i królików. Podawanie doustne lenalidomidu w dawkach do 500 mg/kg/dobę u szczurów nie spowodowało działań teratogennych. Niemniej szczury nie są gatunkiem uznawanym za właściwy model do badań analogów talidomidu.

Podanie doustne lenalidomidu w dawkach 3, 10 i 20 mg/kg/dobę u królików nie wiązało się z nieprawidłowościami kończyn. Toksyczność rozwojowa przy dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę charakteryzowała się niewielkim zmniejszeniem masy płodów, zwiększoną częstością utarty ciąży po zagnieżdżeniu (resorpcja wczesna i późna oraz zgony wewnątrzmaciczne) oraz zewnętrznymi zmianami makroskopowymi płodów związanymi z zachorowalnością i działaniami farmakotoksycznymi lenalidomidu (purpurowe przebarwienie skóry całego ciała). 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. Znaczenie tych działań dla ludzi nie jest znane. Przy dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę obserwowano również zmienność w obrębie tkanek miękkich i szkieletu płodów. Obejmowały one drobne zamiany w kostnieniu czaszki (nieregularność szwu nosowo-czołowego) i niewielkie opóźnienia kostnienia kości śródreżca, związane ze zmniejszoną masą ciała płodów. Poziom NOAEL u matki i rozwojowy poziom NOAEL u królików wynosił 3 mg/kg/dobę lenalidomidu, co odpowiada marginesowi bezpieczeństwa równemu 1,3, zakładając, że dawka terapeutyczna wynosi 25 mg/dobę.

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 trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celgene Europe Limited
8 The Square
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1FW
Wielka Brytania

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

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

{DD/MM/RRRR}

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA): <http://www.emea.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

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*).

Podawanie

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno 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).

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 $< 0,5 \times 10^9/l$ powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki 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 doświadczenia dotyczącego stosowania 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 zaburzeniami czynności nerek w początkowym okresie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Łagodne zaburzenia czynności nerek ($Cl_k \geq 50$ ml/min.)	25 mg raz na dobę (pełna dawka)
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)	15 mg, 3 razy w tygodniu po każdej 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.

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. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży nie można wykluczyć wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu.

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 potencjalne 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 brak jest danych klinicznych dotyczących obecności lenalidomidu w spermie ludzkiej. Mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć potencjalne działania teratogenne leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w wieku rozrodczym.
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego 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 (n.p.: desogestrel)

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).

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

Zwykle nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie wprowadzania 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 IU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej.

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.

Mezcyżni

Nie wiadomo, czy lenalidomid jest obecny w spermie. Z tego względu wszyscy pacjenci płci męskiej muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Dodatkowe środki ostrożności

W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Lenalidomid powinien zostać wydany w ciągu maksymalnie 7 dni od jego przepisania.

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 ani spermy.

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 potencjalnej 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 potencjalnego ryzyka teratogennego i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich (deep vein thrombosis – DVT) i zatorowości płucnej (pulmonary embolism – PE) (patrz punkty 4.5 i 4.8). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występująca w wywiadzie DVT 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 13 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, takich jak heparyny drobnocząsteczkowe lub warfaryna, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

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. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (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.

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.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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. 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 osoczone 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 Cięża i laktacja

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. Nie można wykluczyć wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu.

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania lenalidomidu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Z tego względu lenalidomid jest przeciwwskazany w czasie ciąży.

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.

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid brak jest danych klinicznych na temat obecności lenalidomidu w spermie ludzkiej. Z tego względu mężczyźni zażywający lenalidomid muszą stosować prezerwatywy, jeśli ich partnerki są w wieku rozrodczym i nie stosują 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 mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, łącznie z pojedynczymi przypadkami). W większości przypadków nie obserwowano istotnej różnicy w częstości występowania określonych działań niepożądanych pomiędzy dwiema grupami leczenia. Jedynie reakcje niepożądane oznaczone symbolem * występowały istotnie częściej w ramieniu leczonym lenalidomidem z deksametazonem niż w ramieniu otrzymującym placebo i deksametazon.

Działania niepożądane związane z lekiem obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem:

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększenie wskaźnika INR, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi,

zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, dodatni wyniki oznaczenia przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii

Zaburzenia serca

Często: Migotanie przedsionków, kołatania serca
Niezbyt często: Zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, niewydolność zastawek serca, trzepotanie przedsionków, zaburzenie rytmu, trigeminia komorowa, bradykardia, tachykardia, wydłużenie odstępu QT, tachykardia zatokowa

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

Niezbyt często: Nieprawidłowości chromosomalne

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Neutropenia*, trombocytopenia*, niedokrwistość*
Często: Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, leukopenia*, limfopenia*
Niezbyt często: Granulocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, hemoliza, nadkrzepliwość, koagulopatia, monocytopenia, leukocytoza, limfadenopatia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Epizody mózgowo-naczyniowe, omdlenie, neuropatia obwodowa, neuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, utrata czucia smaku, zaburzenia smaku, parestezje, ból głowy, drżenie*, niedoczulica*, senność, zaburzenia pamięci
Niezbyt często: Krwotok wewnątrzczaszkowy, zakrzepica wewnątrzczaszkowych zatok żylnych, udar niedokrwieny, niedokrwienie mózgu, przejściowe napady niedokrwienne, leukoencefalopatia, neurotoksyczność, polineuropatia, obwodowa neuropatia ruchowa, przykre odczuwanie bodźców, afonia, dysfonia, zaburzenie uwagi, ataksja, zaburzenie równowagi, zawroty głowy w trakcie pionizacji, uczucie pieczenia, ból korzeniowy w okolicy szyjnej kręgosłupa, zaburzenie ruchów dowolnych, przeczulica, dysfunkcja ruchowa, zespół miasteniczny, parestezje w jamie ustnej, nadaktywność psychoruchowa, brak węchu

Zaburzenia oka

Często: Niewyraźne widzenie, zaćma, zmniejszona ostrość widzenia, wzmożone łzawienie
Niezbyt często: Ślepotą, miażdżycą tętnic siatkówki, zakrzepica żył siatkówki, zapalenie rogówki, zaburzenie widzenia, obrzęk powiek, zapalenie spojówek, świąd oka, zaczerwienienie oka, podrażnienie oka, suchość oczu

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: Zawroty głowy
Niezbyt często: Głuchota, niedosłuch, szum w uszach, ból ucha, świąd ucha

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Zatorowość płucna, duszność*, duszność wysiłkowa, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, chrypka, czkawka
Niezbyt często: Bronchopneumopatia, astma, niewydolność oddechowa, przekrwienie płuc, ból opłucnowy, przekrwienie tkanek nosa, wzmożona produkcja wydzieliny w gardle, zapalenie krtani, przekrwienie zatok, ból zatok, nieżyt nosa, suchość w gardle

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Zaparcie, biegunka, nudności, przyrost i spadek masy ciała
Często: Wymioty, niestrawność, ból w nadbrzuszu, zapalenie żołądka, wzdęcie brzucha, ból brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w ustach, wzdęcie
Niezbyt często: Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z wrzodu trawiennego, zapalenie przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie jelita grubego, zapalenie kątnicy, zapalenie żołądka i dwunastnicy, brak śliny, zapalenie prostaty, zapalenie żołądka i jelit, ból przełyku, dysfagia, ból podczas połykania,

guzki krwawnicze, dyskomfort w nadbrzuszu, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie czerwieni wargowej, ból języka, zapalenie dziąseł, owrzodzenie warg, owrzodzenie języka, ból jamy ustnej, ból zęba, wrażliwość zębów, krwawienie z dziąsła, niedoczulica jamy ustnej, ból warg, obłożenie języka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: Niewydolność nerek
Niezbym często: Ostra niewydolność nerek, częstomocz, martwica cewek nerkowych, zapalenie pęcherza, krwimocz, zaleganie moczu, dyzuria, nabyty zespół Fanconi'ego, nietrzymanie moczu, wielomocz, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, oddawanie moczu w nocy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Wysypka*
Często: Obrzęk twarzy, suchość skóry, świąd*, rumień, zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, nadmierna pigmentacja skóry, wykwit, wzmożone pocenie, poty nocne, łysienie
Niezbym często: Rumień guzowaty, pokrzywka, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowa, swędząca wysypka, wysypka plamkowa, nadmierne rogowacenie, stłuczenie, przetoki skórne, trądzik, trądzikowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy, wrzodziejąca odleżyna, pigmentacja warg, świerzbicząca, trądzik różowaty, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotokowe zapalenie skóry, uczucie palenia skóry, złuszczenie skóry, odbarwienie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: Kurcz mięśni*, osłabienie mięśniowe
Często: Miopatia steroidowa, miopatia, bóle mięśni, bóle stawów, ból pleców, ból kości, ból kończyn, ból ściany klatki piersiowej, obrzęki obwodowe
Niezbym często: Martwica kości, atrofia mięśniowa, zanik mięśni, ból stopy, skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, kurcze nocne, ból pachwiny, ból zuchwy, ból szyi, zapalenie kręgosłupa, sztywność stawów, obrzęk stawów, sztywność mięśniowo-szkieletowa, uczucie dyskomfortu kończyn, zniekształcenia palucha, obrzęk miejscowy

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: Objawy cushingoidalne
Niezbym często: Supresja nadnerczy, niewydolność nadnerczy, nabyta niedoczynność tarczycy, zwiększone i zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, hirsutyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Hiperglikemia, jadłowstręt, hipokalcemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipomagnezemia, zastój płynów
Niezbym często: Kwasica metaboliczna, cukrzyca, hiponatremia, hiperkalcemia, hiperurykemia, hypoalbuminemia, kacheksja, brak prawidłowego rozwoju i wzrostu, dna, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, wzmożony apetyt

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zapalenie płuc*, zakażenie dolnych dróg oddechowych, półpasiec, opryszczka (*Herpes Simplex*), zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, kandydoza jamy ustnej, zakażenie grzybicze jamy ustnej
Niezbym często: Wstrząs septyczny, zapalenie opon mózgowych, posocznica neutropeniczna, posocznica, posocznica w przebiegu zakażenia *Escherichia*, posocznica w przebiegu zakażenia *Clostridium difficile*, bakteriemia w przebiegu zakażenia *Enterobacter*, podostre zapalenie wsierdza, zapalenie płuc i oskrzeli, płątowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii*, pierwotne atypowe zapalenie płuc, ostre zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, półpasiec oczny,

neuralgia po przebytych pólpaściu, zakażenie gruczołu krokowego, zespół zatokowo-oskrzelowy, kandydoza przełyku, zakażenie zapalenie kaletki, róża, zapalenie tkanki łącznej, ropnie zębów, przewlekłe zapalenie zatok, czyrak, wysypka krostkowa, zakażenie ucha, zakażenie grzybicze, kandydoza narządów płciowych, zakażenie drożdżakowe, grypa, grzybica skóry i przydatków, zakażenie grzybicze stopy, kłykciny odbytu

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: Powikłania związane z raną

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często: Rak podstawnokomórkowy, glejak wielopostaciowy

Zaburzenia naczyniowe

Często: Zakrzepica żył głębokich*, zakrzepica żylna kończyn, hipotonia*, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, zaczerwienienie zwłaszcza twarzy

Niezbyt często: Zapaść krążeniowa, zakrzepica, niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, chromanie przestankowe, zapalenie żył, bladeść, wybroczyny, krwiak, zespół pozakrzepowy, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Zmęczenie*, osłabienie*, obrzęk obwodowy

Często: Gorączka, drżenia, zapalenie błony śluzowej, obrzęk, letarg, złe samopoczucie

Niezbyt często: Bardzo wysoka gorączka, ból w klatce piersiowej, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej, ból, trudności z chodzeniem, zaburzenie chodzenia, pragnienie, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie zimna, uczucie drżenia ze zdenerwowania, objawy grypopodobne, uczucie zatykania w gardle, upadek, upośledzone gojenie

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Nabyta hipogammaglobulinemia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Zaburzenia wzrodu, ginekomastia, krwotok maciczny, ból sutków

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: Bezsensowność

Często: Stan splątania, omamy, depresja, agresja, pobudzenie, zmiana nastroju, lęk, nerwowość, drażliwość, nagłe zmiany nastroju

Niezbyt często: Zaburzenia psychotyczne, hipomania, urojenia, zmiany stanu umysłowego, zaburzenie snu, dziwne sny, obniżenie nastroju, zmiana afektu, apatia, utrata popędu płciowego, koszmary, zmiana osobowości, ataki paniki, niepokój

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 50 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, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym osoczowych komórek szpiczaka mnogiego i guzów związanych 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 nasilenia 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 lat, 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. W obu badaniach istotnie większa była również częstość odpowiedzi całkowitej (*complete response – CR*) i odpowiedzi ogólnej (*overall response – OR*) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Wyniki tych analiz doprowadziły do odświeżenia badań, aby umożliwić pacjentom w grupie przyjmującej placebo i deksametazon otrzymanie skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem.

W tabeli 1 podsumowano częstości odpowiedzi na podstawie analiz najlepszych odpowiedzi w badaniach MM-009 i MM-010.

W zbiorczej analizie kontrolnej badań MM-009 i MM-010 (n = 704), mediana TTP wyniosła 48,3 tygodni (95% CI: 41,1, 60,1) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem (n = 353) w porównaniu do 20,1 tygodni (95% CI: 19,9, 20,7) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazonem (n = 351). Mediana czasu przeżycia bez nasilenia choroby (*progression free survival* – PFS) wyniosła 47,3 tygodni (95% CI: 36,9, 58,4) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 20,1 tygodni (95% CI: 18,1, 20,3) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Średni czas trwania leczenia wynosił 28,1 tygodnia (min.: 0,1, maks.: 110,7). W obu badaniach istotnie większa była również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (*partial response* – PR) i odpowiedzi ogólnej (OR) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Przeżywalność ogólna (*overall survival* – OS) w badaniach zbiorczych po jednym roku od rozpoczęcia leczenia wynosiła 82% dla pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 75% u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon, przy średnim okresie obserwacji 98,0 tygodniu (min.: 0,3, maks.: 163,3). Pomimo że 170 z 351 pacjentów randomizowanych do grupy placebo i deksametazonu otrzymywało leczenie lenalidomidem z deksametazonem po odślepieniu badań, analiza zbiorcza OS wykazała istotnie statystycznie lepszą przeżywalność w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (ryzyko względne = 0,75, 95% CI = [0,59, 0,95], p = 0,015). W tabeli 1 podsumowano kluczowe wyniki dotyczące skuteczności uzyskane na podstawie analiz zbiorczych danych z okresu obserwacji w badaniach MM-009 i MM-010.

Tabela 1: Podsumowanie wyników analiz dotyczących skuteczności w chwili usunięcia maskowania w badaniach — badania zbiorcze MM-009 i MM-010

Punkt końcowy	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	Ryzyko względne/iloraz szans ^a , 95% CI, wartość p
Mediana Czasu Progresji [tygodnie] [95% CI]	48,3 [41,1, 60,1]	20,1 [19,9, 20,7]	0,35 [0,29, 0,43] p < 0,001 ^b
Odpowiedź Ogólna [n, %]	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13, 0,25], p < 0,001 ^c
Odpowiedź Całkowita [n, %]	53 (15,0)	7 (2,0)	0,12 [0,05, 0,26], p < 0,001 ^c
Odpowiedź Częściowa [n, %]	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21, 0,42], p < 0,001 ^c
Mediana Czasu przeżycia bez nasilenia choroby [tygodnie] [95% CI]	47,3 [36,9, 58,4]	20,1 [18,1, 20,3]	0,38 [0,32, 0,46] p < 0,001 ^b
Roczna częstość przeżywalności ogólnej	82%	75%	0,75 [0,59, 0,95] p = 0,015 ^b

a: Ryzyko względne dotyczy zmiennych TTP, PFS i OS; iloraz szans dotyczy odsetka odpowiedzi. Wartość poniżej 1 w połączeniu z wartością p poniżej 0,025 wskazuje na przewagę lenalidomidu z deksametazonem nad placebo z deksametazonem.

b: Jedno-czynnikowy test log rank

c: Jednoczynnikowy test chi kwadrat korekcją ciągłości

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lenalidomid ma nieparzysty 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 u zdrowych ochotników, przy czym maksymalne stężenie w osoczu występowało po 0,625 do 1,5 godziny od podania. Wchłanianie nie ulega zmianie podczas jednoczesnego przyjmowania posiłku. 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%.

Dystrybucja

Stopień wiązania (^{14}C)-lenalidomidu *in vitro* z białkami osocza było niskie i wynosiło średnio 22,7% u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i 29,2% u zdrowych ochotników.

Metabolizm i wydalanie

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

Większość lenalidomidu wydalana jest w postaci niezmienionej z moczem. Udział wydalania nerkowego w wydalaniu całkowitym wynosił 65-85% u pacjentów z normalną czynnością nerek. Proces ten przekracza szybkość przesączania kłębuszkowego, dlatego też przyjmuje się, że zachodzi on czynnie i biernie. Wykazano zwiększanie się okresu połowicznej eliminacji wraz z dawką, od około 3 godzin przy dawce 5 mg do około 9 godzin przy dawkach 400 mg (uważa się, że większa dawka umożliwia lepszą ocenę $t_{1/2}$). Stężenia stacjonarne są osiągnięte w 4. dniu.

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.

Analizy farmakokinetyczne przeprowadzone w czasie badań pacjentów ze szpiczakiem mnogim wskazują, że lenalidomid jest szybko wchłaniany przy wszystkich poziomach dawek, przy czym maksymalne stężenia w osoczu występują pomiędzy 0,5 i 4,0 godzinami po podaniu dawki zarówno w dniu 1 jak i w dniu 28. Wartości C_{max} i AUC u pacjentów ze szpiczakiem mnogim rosną proporcjonalnie do dawki po podaniu dawki pojedynczej lub wielokrotnej. Ekspozycja u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest nieco większa, na co wskazują wartości C_{max} i AUC w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami płci męskiej, ponieważ zależność klirens/frakcja biodostępności leku (CL/F) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest niższa (około 200 ml/min. w porównaniu do 300 ml/min.) niż u zdrowych ochotników. Jest to zgodne z zaburzeniami czynności nerek występującym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, prawdopodobnie związanym z ich wiekiem (średni wiek pacjentów 58 lat wobec 29 lat w przypadku zdrowych ochotników) i ich chorobą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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 atrofie grasicy. Obserwowano łagodne zmniejszenie liczby krwinek białych przy dawce 1 mg/kg/dobę, odpowiadającej w przybliżeniu tej samej dawce u ludzi obliczanej przez porównanie wartości AUC.

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

Badanie dotyczące płodności i wczesnego okresu rozwoju embrionalnego u samców i samic szczurów, którym podawano lenalidomid w dawce do 500 mg/kg/dobę, nie wykazało toksyczności dla osobników dorosłych i brak działań niepożądanych w zakresie płodności lub wczesnego rozwoju embrionalnego.

Badania toksyczności w okresie rozwojowym zostały przeprowadzone u szczurów i królików. Podawanie doustne lenalidomidu w dawkach do 500 mg/kg/dobę u szczurów nie spowodowało działań teratogennych. Niemniej szczury nie są gatunkiem uznawanym za właściwy model do badań analogów talidomidu.

Podanie doustne lenalidomidu w dawkach 3, 10 i 20 mg/kg/dobę u królików nie wiązało się z nieprawidłowościami kończyn. Toksyczność rozwojowa przy dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę charakteryzowała się niewielkim zmniejszeniem masy płodów, zwiększoną częstością utarty ciąży po zagnieżdzeniu (resorpcja wczesna i późna oraz zgony wewnątrzmaciczne) oraz zewnętrznymi zmianami makroskopowymi płodów związanymi z zachorowalnością i działaniami farmakotoksycznymi lenalidomidu (purpurowe przebarwienie skóry całego ciała). 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. Znaczenie tych działań dla ludzi nie jest znane. Przy dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę obserwowano również zmienność w obrębie tkanek miękkich i szkieletu płodów. Obejmowały one drobne zamiany w kostnieniu czaszki (nieregularność szwu nosowo-czołowego) i niewielkie opóźnienia kostnienia kości śródreżca, związane ze zmniejszoną masą ciała płodów. Poziom NOAEL u matki i rozwojowy poziom NOAEL u królików wynosił 3 mg/kg/dobę lenalidomidu, co odpowiada marginesowi bezpieczeństwa równemu 1,3, zakładając, że dawka terapeutyczna wynosi 25 mg/dobę.

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 trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celgene Europe Limited
8 The Square
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1FW
Wielka Brytania

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

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

{DD/MM/RRRR}

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA): <http://www.emea.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

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*).

Podawanie

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno 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).

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 $< 0,5 \times 10^9/l$ powróci do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwanie leczenia lenalidomidem Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki 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 doświadczenia dotyczącego stosowania 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 zaburzeniami czynności nerek w początkowym okresie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki.

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Łagodne zaburzenia czynności nerek ($Cl_k \geq 50$ ml/min.)	25 mg raz na dobę (pełna dawka)
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)	15 mg, 3 razy w tygodniu po każdej 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.

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. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży nie można wykluczyć wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu.

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 potencjalne 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 brak jest danych klinicznych dotyczących obecności lenalidomidu w spermie ludzkiej. Mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

- Zrozumieć potencjalne działania teratogenne leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w wieku rozrodczym.
- Zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego 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 (n.p.: desogestrel)

Ze względu na zwiększone ryzyko żylnych chorób 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 żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

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

Zwykle nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie wprowadzania 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 IU/ml zgodnie z miejscową praktyką, jak opisano poniżej.

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.

Mezcyżni

Nie wiadomo, czy lenalidomid jest obecny w spermie. Z tego względu wszyscy pacjenci płci męskiej muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Dodatkowe środki ostrożności

W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Lenalidomid powinien zostać wydany w ciągu maksymalnie 7 dni od jego przepisania.

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 ani spermy.

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 potencjalnej 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 potencjalnego ryzyka teratogennego i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich (deep vein thrombosis – DVT) i zatorowości płucnej (pulmonary embolism – PE) (patrz punkty 4.5 i 4.8). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występująca w wywiadzie DVT 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 13 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, takich jak heparyny drobnocząsteczkowe lub warfaryna, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

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. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (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.

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.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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. 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 osoczone 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 Cięża i laktacja

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. Nie można wykluczyć wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu.

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania lenalidomidu w czasie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Z tego względu lenalidomid jest przeciwwskazany w czasie ciąży.

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.

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid brak jest danych klinicznych na temat obecności lenalidomidu w spermie ludzkiej. Z tego względu mężczyźni zażywający lenalidomid muszą stosować prezerwatywy, jeśli ich partnerki są w wieku rozrodczym i nie stosują 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 mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$, łącznie z pojedynczymi przypadkami). W większości przypadków nie obserwowano istotnej różnicy w częstości występowania określonych działań niepożądanych pomiędzy dwiema grupami leczenia. Jedynie reakcje niepożądane oznaczone symbolem * występowały istotnie częściej w ramieniu leczonym lenalidomidem z deksametazonem niż w ramieniu otrzymującym placebo i deksametazon.

Działania niepożądane związane z lekiem obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem:

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, zwiększenie wskaźnika INR, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi,

zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego, dodatni wyniki oznaczenia przeciwciał przeciwko wirusowi cytomegalii

Zaburzenia serca

Często: Migotanie przedsionków, kołatania serca
Niezbym często: Zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc, niewydolność zastawek serca, trzepotanie przedsionków, zaburzenie rytmu, trigeminia komorowa, bradykardia, tachykardia, wydłużenie odstępu QT, tachykardia zatokowa

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

Niezbym często: Nieprawidłowości chromosomalne

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Neutropenia*, trombocytopenia*, niedokrwistość*
Często: Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, leukopenia*, limfopenia*
Niezbym często: Granulocytopenia, niedokrwistość hemolityczna, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, hemoliza, nadkrzepliwość, koagulopatia, monocytopenia, leukocytoza, limfadenopatia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Epizody mózgowo-naczyniowe, omdlenie, neuropatia obwodowa, neuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, utrata czucia smaku, zaburzenia smaku, parestezje, ból głowy, drżenie*, niedoczulica*, senność, zaburzenia pamięci
Niezbym często: Krwotok wewnątrzczaszkowy, zakrzepica wewnątrzczaszkowych zatok żylnych, udar niedokrwinienny, niedokrwienie mózgu, przejściowe napady niedokrwienne, leukoencefalopatia, neurotoksyczność, polineuropatia, obwodowa neuropatia ruchowa, przykre odczuwanie bodźców, afonia, dysfonia, zaburzenie uwagi, ataksja, zaburzenie równowagi, zawroty głowy w trakcie pionizacji, uczucie pieczenia, ból korzeniowy w okolicy szyjnej kręgosłupa, zaburzenie ruchów dowolnych, przeczulica, dysfunkcja ruchowa, zespół miasteniczny, parestezje w jamie ustnej, nadaktywność psychoruchowa, brak węchu

Zaburzenia oka

Często: Niewyraźne widzenie, zaćma, zmniejszona ostrość widzenia, wzmożone łzawienie
Niezbym często: Ślepotą, miażdżycą tętnic siatkówki, zakrzepica żył siatkówki, zapalenie rogówki, zaburzenie widzenia, obrzęk powiek, zapalenie spojówek, świąd oka, zaczerwienienie oka, podrażnienie oka, suchość oczu

Zaburzenia ucha i błędnika

Często: Zawroty głowy
Niezbym często: Głuchota, niedosłuch, szum w uszach, ból ucha, świąd ucha

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Zatorowość płucna, duszność*, duszność wysiłkowa, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, chrypka, czkawka
Niezbym często: Bronchopneumopatia, astma, niewydolność oddechowa, przekrwienie płuc, ból opłucnowy, przekrwienie tkanek nosa, wzmożona produkcja wydzieliny w gardle, zapalenie krtani, przekrwienie zatok, ból zatok, nieżyt nosa, suchość w gardle

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: Zaparcie, biegunka, nudności, przyrost i spadek masy ciała
Często: Wymioty, niestrawność, ból w nadbrzuszu, zapalenie żołądka, wzdęcie brzucha, ból brzucha, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, suchość w ustach, wzdęcie
Niezbym często: Krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z wrzodu trawiennego, zapalenie przełyku, refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie jelita grubego, zapalenie kątnicy, zapalenie żołądka i dwunastnicy, brak śliny, zapalenie prostaty, zapalenie żołądka i jelit, ból przełyku, dysfagia, ból podczas polykania,

guzki krwawnicze, dyskomfort w nadbrzuszu, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie czerwieni wargowej, ból języka, zapalenie dziąseł, owrzodzenie warg, owrzodzenie języka, ból jamy ustnej, ból zęba, wrażliwość zębów, krwawienie z dziąsła, niedoczulica jamy ustnej, ból warg, obłożenie języka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: Niewydolność nerek
Niezbym często: Ostra niewydolność nerek, częstomocz, martwica cewek nerkowych, zapalenie pęcherza, krwimocz, zaleganie moczu, dyzuria, nabyty zespół Fanconi'ego, nietrzymanie moczu, wielomocz, zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, oddawanie moczu w nocy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: Wysypka*
Często: Obrzęk twarzy, suchość skóry, świąd*, rumień, zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, nadmierna pigmentacja skóry, wykwit, wzmożone pocenie, poty nocne, łysienie
Niezbym często: Rumień guzowaty, pokrzywka, wyprysk, rumień, wysypka rumieniowa, swędząca wysypka, wysypka plamkowa, nadmierne rogowacenie, stłuczenie, przetoki skórne, trądzik, trądzikowe zapalenie skóry, liszaj twardzinowy, wrzodziejąca odleżyna, pigmentacja warg, świerzbicząca, trądzik różowaty, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotokowe zapalenie skóry, uczucie palenia skóry, złuszczenie skóry, odbarwienie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: Kurcz mięśni*, osłabienie mięśniowe
Często: Miopatia steroidowa, miopatia, bóle mięśni, bóle stawów, ból pleców, ból kości, ból kończyn, ból ściany klatki piersiowej, obrzęki obwodowe
Niezbym często: Martwica kości, atrofia mięśniowa, zanik mięśni, ból stopy, skurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, kurcze nocne, ból pachwiny, ból zuchwy, ból szyi, zapalenie kręgosłupa, sztywność stawów, obrzęk stawów, sztywność mięśniowo-szkieletowa, uczucie dyskomfortu kończyn, zniekształcenia palucha, obrzęk miejscowy

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: Objawy cushingoidalne
Niezbym często: Supresja nadnerczy, niewydolność nadnerczy, nabyta niedoczynność tarczycy, zwiększone i zmniejszone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi, hirsutyzm

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Hiperglikemia, jadłowstręt, hipokalcemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipomagnezemia, zastój płynów
Niezbym często: Kwasica metaboliczna, cukrzyca, hiponatremia, hiperkalcemia, hiperurykemia, hypoalbuminemia, kacheksja, brak prawidłowego rozwoju i wzrostu, dna, hipofosfatemia, hiperfosfatemia, wzmożony apetyt

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: Zapalenie płuc*, zakażenie dolnych dróg oddechowych, półpasiec, opryszczka (*Herpes Simplex*), zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, kandydoza jamy ustnej, zakażenie grzybicze jamy ustnej
Niezbym często: Wstrząs septyczny, zapalenie opon mózgowych, posocznica neutropeniczna, posocznica, posocznica w przebiegu zakażenia *Escherichia*, posocznica w przebiegu zakażenia *Clostridium difficile*, bakteriemia w przebiegu zakażenia *Enterobacter*, podostre zapalenie wsierdza, zapalenie płuc i oskrzeli, płątowe zapalenie płuc, bakteryjne zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis carinii*, pierwotne atypowe zapalenie płuc, ostre zapalenie oskrzeli, zakażenie dróg oddechowych, półpasiec oczny,

neuralgia po przebytych pólpaściu, zakażenie gruczołu krokowego, zespół zatokowo-oskrzelowy, kandydoza przełyku, zakaźne zapalenie kaletki, róża, zapalenie tkanki łącznej, ropnie zębów, przewlekłe zapalenie zatok, czyrak, wysypka krostkowa, zakażenie ucha, zakażenie grzybicze, kandydoza narządów płciowych, zakażenie drożdżakowe, grypa, grzybica skóry i przydatków, zakażenie grzybicze stopy, kłykciny odbytu

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Niezbyt często: Powikłania związane z raną

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Niezbyt często: Rak podstawnokomórkowy, glejak wielopostaciowy

Zaburzenia naczyniowe

Często: Zakrzepica żył głębokich*, zakrzepica żylna kończyn, hipotonia*, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, zaczerwienienie zwłaszcza twarzy

Niezbyt często: Zapaść krążeniowa, zakrzepica, niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, chromanie przestankowe, zapalenie żył, bladeść, wybroczyny, krwiak, zespół pozakrzepowy, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Zmęczenie*, osłabienie*, obrzęk obwodowy

Często: Gorączka, drżenia, zapalenie błony śluzowej, obrzęk, letarg, złe samopoczucie

Niezbyt często: Bardzo wysoka gorączka, ból w klatce piersiowej, uczucie ciasnoty w klatce piersiowej, ból, trudności z chodzeniem, zaburzenie chodzenia, pragnienie, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie zimna, uczucie drżenia ze zdenerwowania, objawy grypopodobne, uczucie zatykania w gardle, upadek, upośledzone gojenie

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: Nabyta hipogammaglobulinemia

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: Zaburzenia wzrodu, ginekomastia, krwotok maciczny, ból sutków

Zaburzenia psychiczne

Bardzo często: Bezsensowność

Często: Stan splątania, omamy, depresja, agresja, pobudzenie, zmiana nastroju, lęk, nerwowość, drażliwość, nagłe zmiany nastroju

Niezbyt często: Zaburzenia psychotyczne, hipomania, urojenia, zmiany stanu umysłowego, zaburzenie snu, dziwne sny, obniżenie nastroju, zmiana afektu, apatia, utrata popędu płciowego, koszmary, zmiana osobowości, ataki paniki, niepokój

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 50 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, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym osoczowych komórek szpiczaka mnogiego i guzów związanych 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 nasilenia 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 lat, 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. W obu badaniach istotnie większa była również częstość odpowiedzi całkowitej (*complete response – CR*) i odpowiedzi ogólnej (*overall response – OR*) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Wyniki tych analiz doprowadziły do odświeżenia badań, aby umożliwić pacjentom w grupie przyjmującej placebo i deksametazon otrzymanie skojarzenia lenalidomidu z deksametazonem.

W tabeli 1 podsumowano częstości odpowiedzi na podstawie analiz najlepszych odpowiedzi w badaniach MM-009 i MM-010.

W zbiorczej analizie kontrolnej badań MM-009 i MM-010 (n = 704), mediana TTP wyniosła 48,3 tygodni (95% CI: 41,1, 60,1) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem (n = 353) w porównaniu do 20,1 tygodni (95% CI: 19,9, 20,7) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazonem (n = 351). Mediana czasu przeżycia bez nasilenia choroby (*progression free survival* – PFS) wyniosła 47,3 tygodni (95% CI: 36,9, 58,4) u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 20,1 tygodni (95% CI: 18,1, 20,3) u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon. Średni czas trwania leczenia wynosił 28,1 tygodnia (min.: 0,1, maks.: 110,7). W obu badaniach istotnie większa była również częstość odpowiedzi całkowitej (CR), odpowiedzi częściowej (*partial response* – PR) i odpowiedzi ogólnej (OR) w ramieniu lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu do ramienia deksametazonu i placebo. Przeżywalność ogólna (*overall survival* – OS) w badaniach zbiorczych po jednym roku od rozpoczęcia leczenia wynosiła 82% dla pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 75% u pacjentów otrzymujących placebo i deksametazon, przy średnim okresie obserwacji 98,0 tygodniu (min.: 0,3, maks.: 163,3). Pomimo że 170 z 351 pacjentów randomizowanych do grupy placebo i deksametazonu otrzymywało leczenie lenalidomidem z deksametazonem po odślepieniu badań, analiza zbiorcza OS wykazała istotnie statystycznie lepszą przeżywalność w grupie otrzymującej lenalidomid z deksametazonem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo i deksametazon (ryzyko względne = 0,75, 95% CI = [0,59, 0,95], p = 0,015). W tabeli 1 podsumowano kluczowe wyniki dotyczące skuteczności uzyskane na podstawie analiz zbiorczych danych z okresu obserwacji w badaniach MM-009 i MM-010.

Tabela 1: Podsumowanie wyników analiz dotyczących skuteczności w chwili usunięcia maskowania w badaniach — badania zbiorcze MM-009 i MM-010

Punkt końcowy	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	Ryzyko względne/iloraz szans ^a , 95% CI, wartość p
Mediana Czasu Progresji [tygodnie] [95% CI]	48,3 [41,1, 60,1]	20,1 [19,9, 20,7]	0,35 [0,29, 0,43] p < 0,001 ^b
Odpowiedź Ogólna [n, %]	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13, 0,25], p < 0,001 ^c
Odpowiedź Całkowita [n, %]	53 (15,0)	7 (2,0)	0,12 [0,05, 0,26], p < 0,001 ^c
Odpowiedź Częściowa [n, %]	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21, 0,42], p < 0,001 ^c
Mediana Czasu przeżycia bez nasilenia choroby [tygodnie] [95% CI]	47,3 [36,9, 58,4]	20,1 [18,1, 20,3]	0,38 [0,32, 0,46] p < 0,001 ^b
Roczna częstość przeżywalności ogólnej	82%	75%	0,75 [0,59, 0,95] p = 0,015 ^b

a: Ryzyko względne dotyczy zmiennych TTP, PFS i OS; iloraz szans dotyczy odsetka odpowiedzi. Wartość poniżej 1 w połączeniu z wartością p poniżej 0,025 wskazuje na przewagę lenalidomidu z deksametazonem nad placebo z deksametazonem.

b: Jedno-czynnikowy test log rank

c: Jednoczynnikowy test chi kwadrat korekcją ciągłości

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lenalidomid ma nieparzysty 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 u zdrowych ochotników, przy czym maksymalne stężenie w osoczu występowało po 0,625 do 1,5 godziny od podania. Wchłanianie nie ulega zmianie podczas jednoczesnego przyjmowania posiłku. 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%.

Dystrybucja

Stopień wiązania (^{14}C)-lenalidomidu *in vitro* z białkami osocza było niskie i wynosiło średnio 22,7% u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i 29,2% u zdrowych ochotników.

Metabolizm i wydalanie

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

Większość lenalidomidu wydalana jest w postaci niezmienionej z moczem. Udział wydalania nerkowego w wydalaniu całkowitym wynosił 65-85% u pacjentów z normalną czynnością nerek. Proces ten przekracza szybkość przesączania kłębuszkowego, dlatego też przyjmuje się, że zachodzi on czynnie i biernie. Wykazano zwiększanie się okresu połowicznej eliminacji wraz z dawką, od około 3 godzin przy dawce 5 mg do około 9 godzin przy dawkach 400 mg (uważa się, że większa dawka umożliwia lepszą ocenę $t_{1/2}$). Stężenia stacjonarne są osiągnięte w 4. dniu.

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.

Analizy farmakokinetyczne przeprowadzone w czasie badań pacjentów ze szpiczakiem mnogim wskazują, że lenalidomid jest szybko wchłaniany przy wszystkich poziomach dawek, przy czym maksymalne stężenia w osoczu występują pomiędzy 0,5 i 4,0 godzinami po podaniu dawki zarówno w dniu 1 jak i w dniu 28. Wartości C_{max} i AUC u pacjentów ze szpiczakiem mnogim rosną proporcjonalnie do dawki po podaniu dawki pojedynczej lub wielokrotnej. Ekspozycja u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest nieco większa, na co wskazują wartości C_{max} i AUC w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami płci męskiej, ponieważ zależność klirens/frakcja biodostępności leku (CL/F) u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest niższa (około 200 ml/min. w porównaniu do 300 ml/min.) niż u zdrowych ochotników. Jest to zgodne z zaburzeniami czynności nerek występującym u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, prawdopodobnie związanym z ich wiekiem (średni wiek pacjentów 58 lat wobec 29 lat w przypadku zdrowych ochotników) i ich chorobą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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 porównanie wartości AUC.

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

Badanie dotyczące płodności i wczesnego okresu rozwoju embrionalnego u samców i samic szczurów, którym podawano lenalidomid w dawce do 500 mg/kg/dobę, nie wykazało toksyczności dla osobników dorosłych i brak działań niepożądanych w zakresie płodności lub wczesnego rozwoju embrionalnego.

Badania toksyczności w okresie rozwojowym zostały przeprowadzone u szczurów i królików. Podawanie doustne lenalidomidu w dawkach do 500 mg/kg/dobę u szczurów nie spowodowało działań teratogennych. Niemniej szczury nie są gatunkiem uznawanym za właściwy model do badań analogów talidomidu.

Podanie doustne lenalidomidu w dawkach 3, 10 i 20 mg/kg/dobę u królików nie wiązało się z nieprawidłowościami kończyn. Toksyczność rozwojowa przy dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę charakteryzowała się niewielkim zmniejszeniem masy płodów, zwiększoną częstością utarty ciąży po zagnieżdżeniu (resorpcja wczesna i późna oraz zgony wewnątrzmaciczne) oraz zewnętrznymi zmianami makroskopowymi płodów związanymi z zachorowalnością i działaniami farmakotoksycznymi lenalidomidu (purpurowe przebarwienie skóry całego ciała). 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. Znaczenie tych działań dla ludzi nie jest znane. Przy dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę obserwowano również zmienność w obrębie tkanek miękkich i szkieletu płodów. Obejmowały one drobne zamiany w kostnieniu czaszki (nieregularność szwu nosowo-czołowego) i niewielkie opóźnienia kostnienia kości śródreżca, związane ze zmniejszoną masą ciała płodów. Poziom NOAEL u matki i rozwojowy poziom NOAEL u królików wynosił 3 mg/kg/dobę lenalidomidu, co odpowiada marginesowi bezpieczeństwa równemu 1,3, zakładając, że dawka terapeutyczna wynosi 25 mg/dobę.

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 trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Celgene Europe Limited
8 The Square
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1FW
Wielka Brytania

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

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

{DD/MM/RRRR}

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić szczegóły kontrolowanego systemu dystrybucji z odpowiednimi władzami krajowymi i musi wprowadzić taki program na szczeblu krajowym, aby zapewnić, że:
 - Przed wprowadzeniem produktu do obrotu wszyscy lekarze zamierzający przepisać Revlimid oraz wszyscy farmaceuci mogący wydawać Revlimid otrzymają opisany poniżej bezpośredni komunikat adresowany do pracowników służby zdrowia.
 - Przed przepisaniem (gdzie stosowne i zgodne zaleceniami odpowiednich władz krajowych, wydaniem) wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy chcą przepisać (i wydać) Revlimid, wyposażeni zostaną w pakiet informacyjny dla lekarza zawierający, co następuje:
 - Zestaw edukacyjny dla pracowników służby zdrowia
 - Broszury edukacyjne dla pacjentów
 - Karty Pacjenta
 - Charakterystykę produktu leczniczego (SPC), Ulotkę dla pacjenta oraz Oznakowanie opakowań
2. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien wprowadzić program zapobiegania ciąży (pregnancy prevention programme - PPP) w każdym kraju członkowskim. Szczegóły programu zapobiegania ciąży (PPP) powinny zostać uzgodnione z odpowiednimi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim i wprowadzone przed wprowadzeniem produktu do obrotu.
3. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić ostateczny tekst bezpośredniego komunikatu adresowanego do pracowników służby zdrowia i zawartość pakietu informacyjnego dla lekarza z odpowiednimi władzami krajowymi w każdym kraju członkowskim oraz upewnić się, że materiały te zawierają kluczowe elementy opisane poniżej.
4. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić wprowadzenie systemu kart pacjenta w każdym kraju członkowskim.
5. Przed wprowadzeniem produktu do obrotu podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien uzgodnić z każdym krajem członkowskim:
 - Możliwość zbierania szczegółowych danych dotyczących wskazań, aby ściśle monitorować niezatwierdzone w danym kraju („*off-label*”) sposoby zastosowania.
 - Ustalenie sposobów oceny zgodności z programem zapobiegania ciąży (PPP) i jego skuteczności na szczeblu krajowym.

Kluczowe elementy, które muszą zostać zawarte

Bezpośredni komunikat adresowany do pracowników służby zdrowia

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

- Tekstu głównego uzgodnionego przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
- Specyficznych dla danego kraju wymagań uzgodnionych z odpowiednimi władzami krajowymi odnośnie:
 - Dystrybucji produktu
 - Zapewnienia, że przed wydaniem produktu Revlimid wszystkie właściwe środki zostały podjęte

Zestaw edukacyjny dla pracowników służby zdrowia

Zestaw edukacyjny dla pracowników służby zdrowia powinien zawierać następujące elementy:

- Krótkie wprowadzenie dotyczące lenalidomidu i jego zatwierdzonych wskazań
- Dawkowanie
- Konieczność unikania ekspozycji płodu
- Obowiązki pracowników służby zdrowia związane z przepisywaniem produktu Revlimid
 - Konieczność zaopatrzenia pacjenta w wyczerpujące wskazówki i poradnictwo
 - Zapewnienie, że pacjenci są zdolni zastosować się do warunków bezpiecznego stosowania produktu Revlimid
 - Konieczność zaopatrzenia pacjentów w właściwe broszury edukacyjne dla pacjentów i Kartę pacjenta
- Wskazówki bezpieczeństwa istotne dla wszystkich pacjentów
 - Opis i procedury leczenia neutropenii i trombocytopenii
 - Opis ryzyka i procedury leczenia choroby zakrzepowo-zatorowej
 - Zastosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek
 - Usuwanie niepotrzebnego leku
 - Specyficzne dla danego kraju ustalenia dotyczące przepisywania produktu Revlimid
- Opis programu zapobiegania ciąży (PPP) i kategoryzowania pacjentów w oparciu o płęć i zdolność rozrodczą
 - Algorytm wprowadzania programu zapobiegania ciąży (PPP)
 - Definicja kobiet zdolnych do rozrodu i działania, jakie powinien podjąć lekarz w razie wątpliwości w zdefiniowaniu
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla kobiet w wieku rozrodczym
 - Konieczność unikania ekspozycji płodu
 - Opis programu zapobiegania ciąży (PPP)
 - Konieczność stosowania odpowiedniej antykoncepcji (nawet, jeśli u kobiety występuje brak menstruacji) i definicje odpowiedniej antykoncepcji
 - Tryb postępowania przy przeprowadzaniu testów ciążowych
 - Porady dotyczące stosowania odpowiednich testów
 - Przed rozpoczęciem leczenia
 - Podczas leczenia, w zależności od metody antykoncepcji
 - Po zakończeniu leczenia
 - Konieczność natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu Revlimid przy podejrzeniu zajścia w ciążę
 - Konieczność natychmiastowego powiadomienia lekarza prowadzącego przy podejrzeniu zajścia w ciążę
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla mężczyzn
 - Konieczność unikania ekspozycji płodu
 - Konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta może zajść w ciążę (nawet jeśli mężczyzna jest po wazektomii)
 - Podczas leczenia produktem Revlimid
 - Przez tydzień po podaniu dawki końcowej.

- Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli podczas zażywania przez niego produktu Revlimid lub krótko po zaprzestaniu zażywania produktu Revlimid jego partnerka zajdzie w ciążę
- Wymagania w przypadku zajścia w ciążę
 - Instrukcje natychmiastowego zaprzestania zażywania produktu Revlimid przy podejrzeniu zajścia w ciążę
 - Konieczność skierowania do specjalisty doświadczonego w ocenie teratogenicznego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady.
 - Szczegółowe miejscowe dane adresowe do zgłaszania podejrzenia zajścia w ciążę
 - Formularz zgłoszenia ciąży
- Lista kontrolna dla lekarzy w celu zapewnienia, iż pacjenci otrzymali właściwe poradnictwo odnośnie leczenia oraz metod antykoncepcyjnych i zapobiegania ciąży odpowiednich dla danej płci i możliwości zajścia w ciążę
- Formularze zgłaszania działań niepożądanych

Broszury edukacyjne dla pacjentów

Powinny być 3 typy broszur edukacyjnych dla pacjentów:

- Broszura dla kobiet zdolnych do rozrodu i ich partnerów
- Broszura dla kobiet niezdolnych do rozrodu
- Broszura dla mężczyzn

Wszystkie broszury dla pacjentów powinny zawierać następujące elementy:

- Informację, że lenalidomid może wykazywać działanie teratogenne
- Informację, że Revlimid może powodować neutropenię i trombocytopenię oraz o konieczności wykonywania regularnych badań krwi
- Opis Karty pacjenta i konieczności jej stosowania
- Usuwanie niepotrzebnego leku
- Specyficzne dla danego kraju lub inne mające zastosowanie szczególne ustalenia dotyczące przepisywania produktu Revlimid
- Informację, że pacjent nie powinien dawać produktu Revlimid żadnej innej osobie
- Informację, że pacjent nie powinien oddawać krwi
- Informację, że pacjent powinien powiadomić lekarza prowadzącego o wszelkich działaniach niepożądanych

Następujące informacje powinny być również dostarczone w stosownej broszurze:

Broszura dla kobiet w wieku rozrodczym

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

Broszura dla mężczyzn

- Konieczność unikania ekspozycji płodu
- Konieczność używania prezerwatyw, jeśli partnerka seksualna pacjenta może zajść w ciążę (nawet, jeśli mężczyzna jest po wazektomii)
 - Podczas leczenia produktem Revlimid

- Przez 1 tydzień po podaniu dawki końcowej
- Informacja, że pacjent nie powinien oddawać spermy
- Informacja, że jeśli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę, powinien on natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego

Karta pacjenta

Karta pacjenta powinna zawierać następujące elementy:

- Potwierdzenie zastosowania odpowiedniego poradnictwa
 - Dokumentację dotyczącą możliwości zajścia w ciążę
 - Daty i wyniki testów ciążowych
- **INNE WARUNKI**

System monitorowania bezpieczeństwa stosowania

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, musi zagwarantować wdrożenie i funkcjonowanie systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania, jak opisano w wersji 2.0 przedstawionej w module 1.8.1 formularza zgłoszeniowego dopuszczającego do wprowadzenia do obrotu.

Plan zarządzania ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zobowiązuje się do przeprowadzenia dodatkowych badań i działań dotyczących monitorowania bezpieczeństwa stosowania jak przyjęto w wersji 4.1 w Planie Monitorowania Bezpieczeństwa Stosowania (ang. RMP, Risk Management Plan) przedstawionej w module 1.8.2 formularza zgłoszeniowego dopuszczającego do wprowadzenia do obrotu oraz w jakichkolwiek dalszych uaktualnieniach planu monitorowania bezpieczeństwa stosowania uzgodnionych przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Zgodnie z wytycznymi CHMP w sprawie systemów zarządzania ryzykiem związanym z produktami leczniczymi do stosowania u ludzi (*CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use*), uaktualnienie RMP należy przedłożyć jednocześnie z raportami PSUR (*Periodic Safety Update Report*).

Dodatkowo, zaktualizowany RMP należy przedłożyć:

- w przypadku otrzymania nowej informacji, która może wpływać na bieżącą dokumentację bezpieczeństwa, plan systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania, lub działania minimalizujące ryzyko
- w ciągu 60 dni od osiągnięcia (systemu monitorowania bezpieczeństwa stosowania lub minimalizacji ryzyka) ważnego kamienia milowego
- na prośbę Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę bezwodną.
Patrz ulotka, punkt 2.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardech

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Lenalidomid może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Niewykorzystany lek należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
8 The Square
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1FW
Wielka Brytania

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

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Revlimid 5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

Revlimid 10 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę bezwodną.
Patrz ulotka, punkt 2.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardech

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Lenalidomid może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Niewykorzystany lek należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
8 The Square
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1FW
Wielka Brytania

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

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Revlimid 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 10 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 15 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę bezwodną.
Patrz ulotka, punkt 2.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardech

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Lenalidomid może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Niewykorzystany lek należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
8 The Square
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1FW
Wielka Brytania

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

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Revlimid 15 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 15 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 25 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę bezwodną.
Patrz ulotka, punkt 2.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardech

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania doustnego.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Lenalidomid może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

Niewykorzystany lek należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited
8 The Square
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1FW
Wielka Brytania

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

EU/0/00/000/000

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Revlimid 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 25 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Revlimid 5 mg kapsułki twarde
Revlimid 10 mg kapsułki twarde
Revlimid 15 mg kapsułki twarde
Revlimid 25 mg kapsułki twarde
lenalidomid

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- **Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym ani dzielić się z innymi, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.**
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Revlimid i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zażyciem leku Revlimid
3. Jak zażywać lek Revlimid
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Revlimid
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK REVLIMID I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Revlimid

Lek Revlimid należy do grupy leków zwanych lekami immunomodulującymi, które mogą modyfikować lub regulować czynność układu immunologicznego.

W jakim celu stosuje się lek Revlimid

Lek Revlimid stosuje się w połączeniu z deksametazonem do leczenia dorosłych pacjentów, u których rozpoznano szpiczak mnogi (*multiple myeloma*). Szpiczak mnogi jest rodzajem nowotworu krwi, który dotyczy krwinek białych, produkujących przeciwciała.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZAŻYCIEM LEKU REVLIMID

Należy starannie przestrzegać instrukcji podanych przez lekarza, nawet jeśli różnią się od informacji ogólnych podanych w tej ulotce.

KIEDY NIE ZAŻYWAĆ LEKU Revlimid

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa ciążę lub planuje zajście w ciążę, **ponieważ lek Revlimid może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka** (patrz punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Revlimid” i „Ciąża”).
- Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, jeśli nie stosuje wszystkich wymaganych środków zapobiegania ciąży (patrz punkt 2 „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Revlimid” i „Ciąża”). Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz zawsze podczas zapisania leku dokona wpisu, że zastosowane zostały niezbędne środki i zapewni o tym pacjentkę.
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na lenalidomid lub którykolwiek z pozostałych składników leku Revlimid wymienionych w punkcie 6, „Co zawiera lek Revlimid”. W przypadku podejrzenia uczulenia należy zapytać lekarza o radę.

Jeśli którykolwiek z tych punktów dotyczy pacjenta, powinien on powiadomić o tym swojego lekarza przed zastosowaniem leku Revlimid.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Revlimid

Poniższe sytuacje należy omówić z lekarzem:

Kobiety stosujące lek Revlimid

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

Kobiety, które mogą zajść w ciążę:

- Będą miały testy ciążowe wykonane pod nadzorem lekarza (przed leczeniem, co 4 tygodnie w trakcie leczenia i 4 tygodnie po zakończeniu leczenia), z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów ORAZ
- Muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i do 4 tygodni po zakończeniu leczenia. Lekarz zaleci pacjentce właściwe metody antykoncepcji.

Mężczyźni stosujący lek Revlimid

Nie wiadomo, czy Revlimid przechodzi do spermy człowieka. Jeśli partnerka pacjenta może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji, pacjent musi używać prezerwatyw podczas leczenia i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia. Podczas leczenia i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia pacjentowi nie wolno oddawać spermy.

Wszyscy pacjenci

Przed rozpoczęciem leczenia trzeba poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały w przeszłości skrzepy krwi w żyłach.

Podczas leczenia lekiem Revlimid występuje zwiększone ryzyko powstawania skrzepów krwi w żyłach.

Przed i w trakcie leczenia lekiem Revlimid u pacjenta będą wykonywane regularne badania krwi, ponieważ lek Revlimid może spowodować zmniejszenie liczby komórek krwi, które ułatwiają zwalczanie zakażenia i ułatwiają krzepnięcie krwi. Lekarz powinien wezwać pacjenta na badania krwi:

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

Lekarz może zmienić dawkę leku Revlimid lub przerwać leczenie na podstawie wyników badań krwi pacjenta i jego stanu ogólnego.

Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje choroba nerek. Na podstawie tej informacji lekarz może dostosować dawkę leku Revlimid przyjmowaną przez pacjenta.

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

Po zakończeniu leczenia należy zwrócić wszystkie niewykorzystane kapsułki do apteki.

Zażywanie leku Revlimid z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich innych przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Zażywanie leku Revlimid z jedzeniem i pićm

Kapsułki z lekiem Revlimid można zażywać z posiłkiem lub bez (patrz punkt 3, „Jak i kiedy zażywać lek Revlimid”).

Ciąża

Nie wolno stosować leku Revlimid, jeśli pacjentka jest w ciąży, ponieważ może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. Ponadto, kobiecie nie wolno zajść w ciążę podczas stosowania leku Revlimid.

Z tego względu u kobiet mogących zajść w ciążę konieczne jest stosowanie skutecznej metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 2 „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Revlimid”).

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Revlimid, musi natychmiast przerwać leczenie i poinformować lekarza.

W przypadku mężczyzn zażywających lek Revlimid, patrz punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Revlimid”.

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać urządzeń mechanicznych, jeśli u pacjenta występują działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, zmęczenie, senność lub niewyraźne widzenie.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Revlimid

Revlimid zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli u pacjenta stwierdzono wcześniej nietolerancję niektórych cukrów, przed przyjęciem leku Revlimid powinien on skontaktować się z lekarzem.

3. JAK ZAŻYWAĆ LEK REVLIMID

Lek Revlimid zawsze stosuje się w połączeniu z deksametazonem. Lek Revlimid i deksametazon należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się lekarzem lub farmaceutą. Należy zapoznać się z ulotką dołączoną do deksametazonu, aby uzyskać informacje na temat jego zastosowania i działania.

Dawkowanie leku Revlimid

Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 25 mg raz na dobę. Lek Revlimid stosuje się w cyklach leczenia; każdy cykl trwa 28 dni.

Cykl leczenia:

- W dniach 1-21: zażywać 25 mg leku Revlimid raz na dobę
- W dniach 22-28: NIE zażywać leku Revlimid

Po zakończeniu każdego cyklu, należy rozpocząć nowy cykl.

Lekarz może zmienić dawkę leku Revlimid lub przerwać stosowanie leku na podstawie wyników badań krwi pacjenta i jego stanu ogólnego (patrz punkt 2, „Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Revlimid”).

Dawkowanie deksametazonu

Zwykła dawka początkowa wynosi 40 mg raz na dobę. Deksametazon przyjmuje się również w cyklach, przy czym każdy cykl trwa 28 dni.

Pierwsze 4 cykle leczenia:

- W dniach 1-4, 9-12 i 17-20: zażywać 40 mg deksametazonu raz na dobę
- W dniach 21-28: NIE zażywać deksametazonu

Kolejne cykle leczenia:

- W dniach 1-4: zażywać 40 mg deksametazonu raz na dobę
- W dniach 5-28: NIE zażywać deksametazonu

Po zakończeniu każdego cyklu, należy rozpocząć nowy cykl.

Jak i kiedy zażywać lek Revlimid

Kapsułkę leku Revlimid należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, raz na dobę. Nie łamać ani nie rozgryzać kapsułek. Kapsułki leku Revlimid można zażywać z posiłkiem lub bez.

Lek Revlimid należy zażywać w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia.

Czas trwania leczenia lekiem Revlimid

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

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Revlimid

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

Pominięcie zażycia leku Revlimid

Jeśli pominięto zażycie leku Revlimid o wyznaczonej porze i

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

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Revlimid należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Revlimid może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Częstotliwość działań niepożądanych została sklasyfikowana następująco:

Bardzo często	Częściej niż u 1 na 10 pacjentów
Często	Częściej niż u 1 na 100 pacjentów, ale rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów
Niezbyt często	Częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów, ale rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów

Zaznaczenia wymaga fakt, że lek Revlimid może zmniejszać liczbę krwinek białych, które zwalczają zakażenie, a także komórek krwi, które ułatwiają krzepnięcie krwi (płytek krwi). Lek Revlimid może również powodować krzepnięcie krwi w żyłach (zakrzepica).

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

- gorączka, dreszcze, ból gardła, kaszel, owrzodzenie w jamie ustnej lub jakiegokolwiek inne objawy zakażenia
- krwawienie lub siniaczenie przy braku urazu
- ból w klatce piersiowej lub ból nóg
- duszność.

Poniżej przedstawiono bardzo częste działania niepożądane. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

- zmniejszenie liczby krwinek białych (komórek, które zwalczają zakażenie), płytek krwi (komórek, które biorą udział w krzepnięciu krwi) i krwinek czerwonych (niedokrwistość prowadząca do męczliwości i osłabienia)
- Zaparcie, biegunka, nudności, zwiększenie i zmniejszenie masy ciała, wysypka, zaburzenia snu, kurcze mięśni i osłabienie mięśni, męczliwość, obrzęki obwodowe.

Poniżej przedstawiono częste działania niepożądane. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

- Wszystkie rodzaje zakażeń, gorączka i objawy grypopodobne
- Utrata apetytu, zatrzymanie płynów, odwodnienie, zwiększenie stężenia cukru we krwi, zmiany stężeń wapnia, potasu lub magnezu we krwi
- Dezorientacja, widzenie lub słyszenie rzeczy, które nie istnieją (omamy), depresja, agresja, pobudzenie, zmiany nastroju, lęk, nerwowość, drażliwość

- Udar, porażenie, omdlenie, zaburzenie pamięci, drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry, bóle rąk lub stóp, zawroty głowy, ból głowy, drżenie, senność, zaburzenia smaku lub utrata smaku, zawroty głowy
- Zamazanie lub osłabienie widzenia, zaćma, zwiększone wytwarzanie łez
- Ból nóg (który może być objawem zakrzepicy), zwiększenie ciśnienia krwi lub spadek ciśnienia krwi szczególnie podczas wstawania (co może prowadzić do zawrotów głowy lub omdlenia podczas wstawania), zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub duszność (które mogą być objawem skrzeplin krwi w płucach), nieregularne bicie serca, kołatania serca
- Kaszel, chrypka, czkawka
- Wymioty, niestrawność, ból brzucha, obrzęk brzucha, bolesne zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej, nadmierne wydalenie gazów
- Obrzęk twarzy, suchość skóry, swędzenie, zaczerwienienie skóry, zapalenie mieszków włosowych, wzmożona pigmentacja skóry, wzmożone pocenie się, łysienie
- Bóle lub osłabienie mięśni, kości, pleców, kończyn lub stawów, ogólne złe samopoczucie, obrzęk uogólniony
- Wydalenie znacznie większej lub znacznie mniejszej ilości moczu niż prawidłowo (co może być objawem niewydolności nerek)
- Trudności z wzwodem, powiększenie piersi, ból sutków, nieprawidłowe miesiączkowanie

Poniżej przedstawiono niezbyt częste działania niepożądane. Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy skontaktować się z lekarzem.

- Obrzęk węzłów chłonnych
- Zwiększone owłosienie ciała, cukrzyca, podagra, nasilony apetyt, zmiany parametrów chemicznych krwi, w tym zmniejszenie stężenia białka we krwi (również białek zwalczających zakażenie) i zmiany stężeń fosforanów i sodu we krwi, hormonów tarczycy i hormonu, który kontroluje wchłaniania sodu i wody, pragnienie
- Zmiany stanu umysłowego lub osobowości, dziwne sny, utrata popędu płciowego, atak paniki, nerwowość
- Zaburzenie głosu lub utrata głosu, zaburzenia koncentracji, zaburzenie równowagi, trudności z poruszaniem się, utrata węchu
- Utrata widzenia, obrzęk powieki, podrażnienie i zaczerwienienie oka, suchość oczu, wydzielina z oka
- Głuchota, ból lub swędzenie ucha, dzwonienie w uchu
- Zapaść, problemy z krążeniem krwi, szybkie, wolne lub nieregularne bicie serca, duszność zwłaszcza podczas przyjmowania pozycji leżącej (która może być objawem niewydolności serca), siniaczenie
- Świszczący oddech, zwiększona ilość wydzieliny w gardle, suchość w gardle, przekrwienie lub ból nosa lub zatok, zapalenie krtani
- Krwawienie z jelit, żołądka lub dziąseł, trudności lub ból podczas przełykania, guzki krwawnicze (hemoroidy), zapalenie, ból lub owrzodzenie jamy ustnej, języka lub warg, ból zęba i nalot na języku
- Zażółcenie skóry (spowodowane zmianą czynności wątroby)
- Wykwity skórne, pęknięcie, łuszczenie się lub odbarwienie skóry, odleżyny, trądzik, wrażliwość na światło słoneczne
- Trudności z oddawaniem moczu, zbyt częste oddawanie moczu, oddawanie moczu z krwią
- Niektóre rodzaje guzów skóry i mózgu.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek inne objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK REVLIMID

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować leku Revlimid po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

- Nie używać, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub wykazuje oznaki naruszenia.

Wszystkie niewykorzystane kapsułki leku Revlimid należy zwrócić do apteki.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Revlimid

Revlimid 5 mg kapsułki twarde:

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

Revlimid 10 mg kapsułki twarde:

- Substancją czynną leku jest lenalidomid. Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu.
- Inne składniki leku to:
 - zawartość kapsułki: laktoza bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa i magnezu stearynian
 - otoczka kapsułki: żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), indygotyna (E132) i żelaza tlenek żółty (E172)
 - atrament nadruku: szelak, glikol propylenowy, wodorotlenek potasu i żelaza tlenek czarny (E172).

Revlimid 15 mg kapsułki twarde:

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

Revlimid 25 mg kapsułki twarde:

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

Jak wygląda lek Revlimid i co zawiera opakowanie

Lek Revlimid 5 mg kapsułki twarde są białe z napisem „REV 5 mg”.

Lek Revlimid 10 mg kapsułki twarde są niebiesko-zielone/jasnożółte z napisem „REV 10 mg”.

Lek Revlimid 15 mg kapsułki twarde są jasnyniebieskie/białe z napisem „REV 15 mg”.

Lek Revlimid 25 mg kapsułki twarde są białe z napisem „REV 25 mg”.

Kapsułki znajdują się w opakowaniach. Każde opakowanie zawiera trzy blistry, każdy po siedem kapsułek. Daje to łącznie 21 kapsułek w opakowaniu.

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe Limited
8 The Square
Stockley Park
Uxbridge
Middlesex
UB11 1FW
Wielka Brytania

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.