

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 73,5 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Niebiesko-zielone/białe kapsułki oznaczone symbolem „REV 2.5 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych 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*).

Dawkowanie

Zalecana dawka

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

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofili (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 neutrofili (ANC)*

Neutropenia

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revlimid u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę*
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	15 mg co drugi dzień**
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_k < 30$ ml/min., konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

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 wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

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

Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

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

Kryteria określające kobiety 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
- Upřednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

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

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

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

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz, że jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności, mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

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

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym lekarz zapisujący lek musi upewnić się, że:

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

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika służby

zdrowia w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

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

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim zażywających lenalidomid i deksametazon, stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

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

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

Testy ciążowe

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja i zakończenie leczenia

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

Mężczyźni

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

Materiały edukacyjne

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom służby zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące oczekiwanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarze muszą przekazać pacjentkom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej pełną informację dla pacjenta odnośnie oczekiwanego ryzyka teratogenności i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

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

Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

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

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

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęki nóg lub ramion. Zaleca

się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

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

Neutropenia i trombocytopenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4 stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4 stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączkowych. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć stosowanie czynników wzrostu.

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3 i 4 stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego mogącego wywołać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Konieczne może być zmniejszenie dawki lenalidomidu (patrz punkt 4.2).

W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenie morfologii krwi, obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt, przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Czynność tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

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

Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed

zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Nietolerancja laktozy

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

Niewykorzystane kapsułki

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

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

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Zaburzenia wątroby

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie lenalidomidu, substratu glikoproteiny P, ze znanymi inhibitorami glikoproteiny P (cyklosporyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, chinidyna, werapamil) może zwiększyć jego stężenie we krwi, a przez to toksyczność. Jeżeli takie połączenie jest stosowane, pacjentów należy ściśle monitorować czy występują u nich działania niepożądane.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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 teratogenicznego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady. Jeśli partnerka mężczyzny leczonego lenalidomidem zajdzie w ciążę, zaleca się skierowanie jej do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populację z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na szczurach z wykorzystaniem lenalidomidu w dawkach do 5000 mg/kg (600-krotnie wyższe niż stosowana u ludzi dawka 10 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie wykazały występowania działań niepożądanych związanych z płodnością ani szkodliwego wpływu na płodność rodziców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

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.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi były:

- Żyłna 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 w związku z podawaniem lenalidomidu zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Często</u> Posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok	<u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*}	<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza [†]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> Pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^]	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie	<u>Często</u> Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego	<u>Często</u> Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi	<u>Często</u> Epizody mózgowo – naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> Niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma	<u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne	
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków, bradykardia <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Często</u> Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny [^]	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa [^]	<u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe <u>Nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych [‡]

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	<u>Często</u> Biegunka, zaparcia, nudności <u>Nieznana</u> Zapalenie trzustki [‡]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^ [‡] , toksyczne zapalenie wątroby^, cytolityczne zapalenie wątroby^ [‡] , cholestatyczne zapalenie wątroby^ [‡] , mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby^ [‡]	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^ [‡] , toksyczne zapalenie wątroby^ [‡]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema <u>Niezbyt często</u> Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	<u>Często</u> Wysypki <u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy [‡] <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona^ [‡] , Toksyczna rozplywna martwica naskórka^ [‡]
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną <u>Często</u> Obrzęki stawów	<u>Często</u> Osłabienie mięśniowe, ból kości <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Krwimocz^, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego	<u>Często</u> Niewydolność nerek <u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> Zaburzenia wzwodu	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) <u>Często</u> Ból w klatce piersiowej, letarg	<u>Często</u> Zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> Słuczenie [^]	

[^]patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

[^]zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

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

Neutropenia i trombocytopenia

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

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

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

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

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: Zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z odbytu); zaburzenia

nerek i dróg moczowych (krwiomocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne

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

Ciężkie reakcje skórne

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

Zaburzenia wątroby

Zgłaszano następujące zaburzenia wątroby (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia potencjalnie śmiertelne), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04AX04

Mechanizm działania

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, prowadzonych w grupach równoległych (badanie MM-009 i MM-010) z zastosowaniem leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do samego deksametazonu u leczonych uprzednio pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W grupie 353 pacjentów w badaniach MM-009 i MM-010 przyjmujących lenalidomid z deksametazonem, 45,6% było w wieku 65 lub więcej lat. W grupie 704 pacjentów ocenianych w badaniach MM-009 i MM-010, 44,6% było w wieku 65 lub więcej lat.

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

Głównym punktem końcowym w obu badaniach był czas do progresji choroby (*time to progression – TTP*). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 176 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon, natomiast w badaniu MM-010 oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 175 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

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

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

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 1 podsumowano wyniki analiz kontrolnych dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

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

Tabela 1: Podsumowanie wyników przedłużonych analiz kontrolnych dotyczących skuteczności do chwili zakończenia zbierania danych (ang. *cut-off date*) — zbiorczo badania MM-009 i MM-010 (zakończenie zbierania danych odpowiednio 23 lipca 2008 r. i 2 marca 2008 r.)

Punkt końcowy	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Czas do zdarzenia			Wskaźnik ryzyka [95% CI], wartość p^a
Czas do progresji Mediana [95% CI], tygodnie	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Czas przeżycia bez progresji Mediana [95% CI], tygodnie	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Przeżywalność ogółem Mediana [95% CI], tygodnie	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem	82%	75%	
Współczynnik odpowiedzi			Iloraz szans [95% CI], wartość p^b
Odpowiedź ogółem [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Odpowiedź całkowita [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

b: Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Badanie rozpoznawcze

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

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

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

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

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Revlimid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

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

Biotransformacja i eliminacja

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

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

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

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu leku, co prowadzi do zwiększenia AUC. Okres półtrwania lenalidomidu wydłuża się z około 3,5 godziny u osób z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min do ponad 9 godzin u osób ze zmniejszoną rezerwą czynnościową nerek < 50 ml/min. Jednakże zaburzenia czynności nerek nie zmienia wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym. Wartość C_{max} była podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki: Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu Stearynian

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

Atrament nadruku: Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z polichlorku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej.

Wielkość opakowania: 21 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/07/391/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007
Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 14 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 5 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 147 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Białe kapsułki oznaczone symbolem „REV 5 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych 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*).

Dawkowanie

Zalecana dawka

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

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofili (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 neutrofili (ANC)*

Neutropenia

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revlimid u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę*
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	15 mg co drugi dzień**
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_k < 30$ ml/min., konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

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 wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

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

Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

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

Kryteria określające kobiety 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
- Upřednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

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

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

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

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz, że jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności, mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

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

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym lekarz zapisujący lek musi upewnić się, że:

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

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika służby

zdrowia w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

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

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim zażywających lenalidomid i deksametazon, stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

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

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

Testy ciążowe

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja i zakończenie leczenia

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

Mężczyźni

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

Materiały edukacyjne

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom służby zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące oczekiwanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarze muszą przekazać pacjentkom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej pełną informację dla pacjenta odnośnie oczekiwanego ryzyka teratogenności i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

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

Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

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

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

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęki nóg lub ramion. Zaleca

się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

Jeżeli u pacjenta występują jakiekolwiek epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, należy przerwać leczenie i rozpocząć standardową terapię przeciwzakrzepową. Po ustabilizowaniu pacjenta w terapii przeciwzakrzepowej i po opanowaniu wszelkich objawów choroby zakrzepowo-zatorowej, zgodnie z oceną ryzyka i potencjalnych korzyści, można ponownie podjąć leczenie lenalidomidem w pierwotnej dawce. Pacjent podczas leczenia lenalidomidem powinien stosować terapię przeciwzakrzepową.

Neutropenia i trombocytopenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4 stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4 stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączkowych. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć stosowanie czynników wzrostu.

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3 i 4 stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego mogącego wywołać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Konieczne może być zmniejszenie dawki lenalidomidu (patrz punkt 4.2).

W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenie morfologii krwi, obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt, przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Czynność tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

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

Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed

zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości (patrz punkt 4.8). Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Nietolerancja laktozy

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

Niewykorzystane kapsułki

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

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

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Zaburzenia wątroby

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Warfaryna

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

Digoksyna

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie lenalidomidu, substratu glikoproteiny P, ze znanymi inhibitorami glikoproteiny P (cyklosporyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, chinidyna, werapamil) może zwiększyć jego stężenie we krwi, a przez to toksyczność. Jeżeli takie połączenie jest stosowane, pacjentów należy ściśle monitorować czy występują u nich działania niepożądane.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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 teratogenicznego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady. Jeśli partnerka mężczyzny leczonego lenalidomidem zajdzie w ciążę, zaleca się skierowanie jej do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na szczurach z wykorzystaniem lenalidomidu w dawkach do 5000 mg/kg (600-krotnie wyższe niż stosowana u ludzi dawka 10 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie wykazały występowania działań niepożądanych związanych z płodnością ani szkodliwego wpływu na płodność rodziców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

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.

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 w związku z podawaniem lenalidomidu zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Często</u> Posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok	<u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*}	<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza [†]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> Pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^]	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie	<u>Często</u> Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego	<u>Często</u> Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi	<u>Często</u> Epizody mózgowo – naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> Niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma	<u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne	
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków, bradykardia <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Często</u> Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny [^]	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa [^]	<u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe <u>Nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych [‡]

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	<u>Często</u> Biegunka, zaparcia, nudności <u>Nieznana</u> Zapalenie trzustki [‡]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^ [‡] , toksyczne zapalenie wątroby^, cytolityczne zapalenie wątroby^ [‡] , cholestatyczne zapalenie wątroby^ [‡] , mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby^ [‡]	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^ [‡] , toksyczne zapalenie wątroby^ [‡]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema <u>Niezbyt często</u> Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	<u>Często</u> Wysypki <u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy [‡] <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona^ [‡] , Toksyczna rozplywna martwica naskórka^ [‡]
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną <u>Często</u> Obrzęki stawów	<u>Często</u> Osłabienie mięśniowe, ból kości <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Krwimocz^, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego	<u>Często</u> Niewydolność nerek <u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> Zaburzenia wzwodu	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) <u>Często</u> Ból w klatce piersiowej, letarg	<u>Często</u> Zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> Słuczenie [^]	

[^]patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

[^]zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

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

Neutropenia i trombocytopenia

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

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

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

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

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: Zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z odbytu); zaburzenia

nerek i dróg moczowych (krwiomocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne

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

Ciężkie reakcje skórne

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

Zaburzenia wątroby

Zgłaszano następujące zaburzenia wątroby (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia potencjalnie śmiertelne), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04AX04

Mechanizm działania

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, prowadzonych w grupach równoległych (badanie MM-009 i MM-010) z zastosowaniem leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do samego deksametazonu u leczonych uprzednio pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W grupie 353 pacjentów w badaniach MM-009 i MM-010 przyjmujących lenalidomid z deksametazonem, 45,6% było w wieku 65 lub więcej lat. W grupie 704 pacjentów ocenianych w badaniach MM-009 i MM-010, 44,6% było w wieku 65 lub więcej lat.

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

Głównym punktem końcowym w obu badaniach był czas do progresji choroby (*time to progression* – TTP). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 176 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon, natomiast w badaniu MM-010 oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 175 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

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

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

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 1 podsumowano wyniki analiz kontrolnych dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

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

Tabela 1: Podsumowanie wyników przedłużonych analiz kontrolnych dotyczących skuteczności do chwili zakończenia zbierania danych (ang. *cut-off date*) — zbiorczo badania MM-009 i MM-010 (zakończenie zbierania danych odpowiednio 23 lipca 2008 r. i 2 marca 2008 r.)

Punkt końcowy	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Czas do zdarzenia			Wskaźnik ryzyka [95% CI], wartość p^a
Czas do progresji Mediana [95% CI], tygodnie	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Czas przeżycia bez progresji Mediana [95% CI], tygodnie	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Przeżywalność ogółem Mediana [95% CI], tygodnie	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem	82%	75%	
Współczynnik odpowiedzi			Iloraz szans [95% CI], wartość p^b
Odpowiedź ogółem [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Odpowiedź całkowita [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

b: Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Badanie rozpoznawcze

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

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

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

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

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Revlimid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

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

Biotransformacja i eliminacja

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

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

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

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu leku, co prowadzi do zwiększenia AUC. Okres półtrwania lenalidomidu wydłuża się z około 3,5 godziny u osób z klirensem kreatyniny > 50 ml/min do ponad 9 godzin u osób ze zmniejszoną rezerwą czynnościową nerek < 50 ml/min. Jednakże zaburzenia czynności nerek nie zmienia wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym. Wartość C_{max} była podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki: Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki: Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Atrament nadruku: Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z polichlorku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej.

Wielkość opakowania: 21 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/07/391/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007
Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 14 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 7,5 mg lenalidomidu.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 144,5 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Jasno-żółto/białe kapsułki oznaczone symbolem „REV 7.5 mg”

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych 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*).

Dawkowanie

Zalecana dawka

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

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofili (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 neutrofili (ANC)*

Neutropenia

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revlimid u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę*
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	15 mg co drugi dzień**
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_k < 30$ ml/min., konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

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 wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

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

Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

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

Kryteria określające kobiety 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
- Upřednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

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

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

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

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz, że jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności, mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

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

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym lekarz zapisujący lek musi upewnić się, że:

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

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika służby

zdrowia w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

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

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim zażywających lenalidomid i deksametazon, stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

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

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

Testy ciążowe

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja i zakończenie leczenia

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

Meżczyźni

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

Materiały edukacyjne

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom służby zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące oczekiwanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarze muszą przekazać pacjentkom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej pełną informację dla pacjenta odnośnie oczekiwanego ryzyka teratogenności i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

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

Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

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

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

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęki nóg lub ramion. Zaleca

się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

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

Neutropenia i trombocytopenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4 stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4 stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączkowych. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć stosowanie czynników wzrostu.

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3 i 4 stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego mogącego wywołać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Konieczne może być zmniejszenie dawki lenalidomidu (patrz punkt 4.2).

W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenie morfologii krwi, obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt, przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Czynność tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

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

Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed

zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Nietolerancja laktozy

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

Niewykorzystane kapsułki

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

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

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Zaburzenia wątroby

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Warfaryna

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

Digoksyna

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie lenalidomidu, substratu glikoproteiny P, ze znanymi inhibitorami glikoproteiny P (cyklosporyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, chinidyna, werapamil) może zwiększyć jego stężenie we krwi, a przez to toksyczność. Jeżeli takie połączenie jest stosowane, pacjentów należy ściśle monitorować czy występują u nich działania niepożądane.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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 teratogenicznego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady. Jeśli partnerka mężczyzny leczonego lenalidomidem zajdzie w ciążę, zaleca się skierowanie jej do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populację z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na szczurach z wykorzystaniem lenalidomidu w dawkach do 5000 mg/kg (600-krotnie wyższe niż stosowana u ludzi dawka 10 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie wykazały występowania działań niepożądanych związanych z płodnością ani szkodliwego wpływu na płodność rodziców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

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.

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 w związku z podawaniem lenalidomidu zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Często</u> Posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok	<u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*}	<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza [†]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> Pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^]	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie	<u>Często</u> Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego	<u>Często</u> Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi	<u>Często</u> Epizody mózgowo – naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> Niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma	<u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne	
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków, bradykardia <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Często</u> Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny [^]	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa [^]	<u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe <u>Nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych [‡]

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	<u>Często</u> Biegunka, zaparcia, nudności <u>Nieznana</u> Zapalenie trzustki [‡]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^ [‡] , toksyczne zapalenie wątroby^, cytolityczne zapalenie wątroby^ [‡] , cholestatyczne zapalenie wątroby^ [‡] , mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby^ [‡]	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^ [‡] , toksyczne zapalenie wątroby^ [‡]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema <u>Niezbyt często</u> Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	<u>Często</u> Wysypki <u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy [‡] <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona^ [‡] , Toksyczna rozplywna martwica naskórka^ [‡]
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną <u>Często</u> Obrzęki stawów	<u>Często</u> Osłabienie mięśniowe, ból kości <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Krwimocz^, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego	<u>Często</u> Niewydolność nerek <u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> Zaburzenia wzrodu	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) <u>Często</u> Ból w klatce piersiowej, letarg	<u>Często</u> Zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> Słuczenie [^]	

[^]patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

[^]zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

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

Neutropenia i trombocytopenia

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

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

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

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

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: Zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z odbytu); zaburzenia

nerek i dróg moczowych (krwiomocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne

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

Ciężkie reakcje skórne

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

Zaburzenia wątroby

Zgłaszano następujące zaburzenia wątroby (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia potencjalnie śmiertelne), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04AX04

Mechanizm działania

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, prowadzonych w grupach równoległych (badanie MM-009 i MM-010) z zastosowaniem leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do samego deksametazonu u leczonych uprzednio pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W grupie 353 pacjentów w badaniach MM-009 i MM-010 przyjmujących lenalidomid z deksametazonem, 45,6% było w wieku 65 lub więcej lat. W grupie 704 pacjentów ocenianych w badaniach MM-009 i MM-010, 44,6% było w wieku 65 lub więcej lat.

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

Głównym punktem końcowym w obu badaniach był czas do progresji choroby (*time to progression* – TTP). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 176 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon, natomiast w badaniu MM-010 oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 175 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

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

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

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 1 podsumowano wyniki analiz kontrolnych dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

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

Tabela 1: Podsumowanie wyników przedłużonych analiz kontrolnych dotyczących skuteczności do chwili zakończenia zbierania danych (ang. *cut-off date*) — zbiorczo badania MM-009 i MM-010 (zakończenie zbierania danych odpowiednio 23 lipca 2008 r. i 2 marca 2008 r.)

Punkt końcowy	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Czas do zdarzenia			Wskaźnik ryzyka [95% CI], wartość p^a
Czas do progresji Mediana [95% CI], tygodnie	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Czas przeżycia bez progresji Mediana [95% CI], tygodnie	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Przeżywalność ogółem Mediana [95% CI], tygodnie	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem	82%	75%	
Współczynnik odpowiedzi			Iloraz szans [95% CI], wartość p^b
Odpowiedź ogółem [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Odpowiedź całkowita [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

b: Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Badanie rozpoznawcze

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

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

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

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

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Revlimid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

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

Biotransformacja i eliminacja

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

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

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

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu leku, co prowadzi do zwiększenia AUC. Okres półtrwania lenalidomidu wydłuża się z około 3,5 godziny u osób z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min do ponad 9 godzin u osób ze zmniejszoną rezerwą czynnościową nerek < 50 ml/min. Jednakże zaburzenia czynności nerek nie zmienia wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym. Wartość C_{max} była podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki: Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki: Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)

Atrament nadruku: Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z polichlorku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej.

Wielkość opakowania: 21 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/07/391/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007
Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 14 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 10 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 294 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych 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*).

Dawkowanie

Zalecana dawka

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

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofili (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 neutrofili (ANC)*

Neutropenia

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revlimid u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę*
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	15 mg co drugi dzień**
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_k < 30$ ml/min., konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

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 wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

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

Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

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

Kryteria określające kobiety 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
- Upřednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

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

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

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

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz, że jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności, mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

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

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym lekarz zapisujący lek musi upewnić się, że:

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

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika służby

zdrowia w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

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

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim zażywających lenalidomid i deksametazon, stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

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

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

Testy ciążowe

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja i zakończenie leczenia

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

Meżczyźni

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

Materiały edukacyjne

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom służby zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące oczekiwanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarze muszą przekazać pacjentkom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej pełną informację dla pacjenta odnośnie oczekiwanego ryzyka teratogenności i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

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

Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

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

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

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęki nóg lub ramion. Zaleca

się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

Jeżeli u pacjenta występują jakiekolwiek epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, należy przerwać leczenie i rozpocząć standardową terapię przeciwzakrzepową. Po ustabilizowaniu pacjenta w terapii przeciwzakrzepowej i po opanowaniu wszelkich objawów choroby zakrzepowo-zatorowej, zgodnie z oceną ryzyka i potencjalnych korzyści, można ponownie podjąć leczenie lenalidomidem w pierwotnej dawce. Pacjent podczas leczenia lenalidomidem powinien stosować terapię przeciwzakrzepową.

Neutropenia i trombocytopenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4 stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4 stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączkowych. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć stosowanie czynników wzrostu.

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3 i 4 stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego mogącego wywołać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Konieczne może być zmniejszenie dawki lenalidomidu (patrz punkt 4.2).

W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenie morfologii krwi, obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt, przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Czynność tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

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

Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed

zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Nietolerancja laktozy

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

Niewykorzystane kapsułki

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

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

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Zaburzenia wątroby

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

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.

Digoksyne

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie lenalidomidu, substratu glikoproteiny P, ze znanymi inhibitorami glikoproteiny P (cyklosporyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, chinidyna, werapamil) może zwiększyć jego stężenie we krwi, a przez to toksyczność. Jeżeli takie połączenie jest stosowane, pacjentów należy ściśle monitorować czy występują u nich działania niepożądane.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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 teratogenicznego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady. Jeśli partnerka mężczyzny leczonego lenalidomidem zajdzie w ciążę, zaleca się skierowanie jej do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na szczurach z wykorzystaniem lenalidomidu w dawkach do 5000 mg/kg (600-krotnie wyższe niż stosowana u ludzi dawka 10 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie wykazały występowania działań niepożądanych związanych z płodnością ani szkodliwego wpływu na płodność rodziców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

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.

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 w związku z podawaniem lenalidomidu zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Często</u> Posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok	<u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*}	<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza [†]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> Pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^]	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie	<u>Często</u> Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego	<u>Często</u> Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi	<u>Często</u> Epizody mózgowo – naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> Niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma	<u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne	
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków, bradykardia <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Często</u> Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny [^]	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa [^]	<u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe <u>Nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych [‡]

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	<u>Często</u> Biegunka, zaparcia, nudności <u>Nieznana</u> Zapalenie trzustki [‡]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^ [‡] , toksyczne zapalenie wątroby^, cytolityczne zapalenie wątroby^ [‡] , cholestatyczne zapalenie wątroby^ [‡] , mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby^ [‡]	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^ [‡] , toksyczne zapalenie wątroby^ [‡]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema <u>Niezbyt często</u> Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	<u>Często</u> Wysypki <u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy [‡] <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona^ [‡] , Toksyczna rozplywna martwica naskórka^ [‡]
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną <u>Często</u> Obrzęki stawów	<u>Często</u> Osłabienie mięśniowe, ból kości <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Krwimocz^, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego	<u>Często</u> Niewydolność nerek <u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> Zaburzenia wzrodu	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) <u>Często</u> Ból w klatce piersiowej, letarg	<u>Często</u> Zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> Słuczenie [^]	

[^]patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

[^]zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

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

Neutropenia i trombocytopenia

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

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

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

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

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: Zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z odbytu); zaburzenia

nerek i dróg moczowych (krwiomocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne

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

Ciężkie reakcje skórne

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

Zaburzenia wątroby

Zgłaszano następujące zaburzenia wątroby (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia potencjalnie śmiertelne), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04AX04

Mechanizm działania

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, prowadzonych w grupach równoległych (badanie MM-009 i MM-010) z zastosowaniem leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do samego deksametazonu u leczonych uprzednio pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W grupie 353 pacjentów w badaniach MM-009 i MM-010 przyjmujących lenalidomid z deksametazonem, 45,6% było w wieku 65 lub więcej lat. W grupie 704 pacjentów ocenianych w badaniach MM-009 i MM-010, 44,6% było w wieku 65 lub więcej lat.

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

Głównym punktem końcowym w obu badaniach był czas do progresji choroby (*time to progression – TTP*). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 176 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon, natomiast w badaniu MM-010 oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 175 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

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

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

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 1 podsumowano wyniki analiz kontrolnych dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

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

Tabela 1: Podsumowanie wyników przedłużonych analiz kontrolnych dotyczących skuteczności do chwili zakończenia zbierania danych (ang. *cut-off date*) — zbiorczo badania MM-009 i MM-010 (zakończenie zbierania danych odpowiednio 23 lipca 2008 r. i 2 marca 2008 r.)

Punkt końcowy	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Czas do zdarzenia			Wskaźnik ryzyka [95% CI], wartość p^a
Czas do progresji Mediana [95% CI], tygodnie	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Czas przeżycia bez progresji Mediana [95% CI], tygodnie	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Przeżywalność ogółem Mediana [95% CI], tygodnie	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem	82%	75%	
Współczynnik odpowiedzi			Iloraz szans [95% CI], wartość p^b
Odpowiedź ogółem [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Odpowiedź całkowita [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

b: Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Badanie rozpoznawcze

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

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

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

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

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Revlimid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

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

Biotransformacja i eliminacja

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

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

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

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu leku, co prowadzi do zwiększenia AUC. Okres półtrwania lenalidomidu wydłuża się z około 3,5 godziny u osób z klirensem kreatyniny > 50 ml/min do ponad 9 godzin u osób ze zmniejszoną rezerwą czynnościową nerek < 50 ml/min. Jednakże zaburzenia czynności nerek nie zmienia wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym. Wartość C_{max} była podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki: Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

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

Atrament nadruku: Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z polichlorku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej.

Wielkość opakowania: 21 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/07/391/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007
Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 14 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 15 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 289 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych 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*).

Dawkowanie

Zalecana dawka

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

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofili (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 neutrofili (ANC)*

Neutropenia

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revlimid u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę*
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	15 mg co drugi dzień**
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_k < 30$ ml/min., konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

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 wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

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

Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

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

Kryteria określające kobiety 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
- Upřednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

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

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

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

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz, że jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności, mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

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

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym lekarz zapisujący lek musi upewnić się, że:

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

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika służby

zdrowia w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

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

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim zażywających lenalidomid i deksametazon, stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

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

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

Testy ciążowe

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja i zakończenie leczenia

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

Mężczyźni

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

Materiały edukacyjne

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom służby zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące oczekiwanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarze muszą przekazać pacjentkom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej pełną informację dla pacjenta odnośnie oczekiwanego ryzyka teratogenności i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

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

Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

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

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

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęki nóg lub ramion. Zaleca

się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

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

Neutropenia i trombocytopenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4 stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4 stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączkowych. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć stosowanie czynników wzrostu.

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3 i 4 stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego mogącego wywołać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Konieczne może być zmniejszenie dawki lenalidomidu (patrz punkt 4.2).

W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenie morfologii krwi, obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt, przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Czynność tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

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

Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed

zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Nietolerancja laktozy

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

Niewykorzystane kapsułki

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

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

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Zaburzenia wątroby

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

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.

Digoksyne

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie lenalidomidu, substratu glikoproteiny P, ze znanymi inhibitorami glikoproteiny P (cyklosporyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, chinidyna, werapamil) może zwiększyć jego stężenie we krwi, a przez to toksyczność. Jeżeli takie połączenie jest stosowane, pacjentów należy ściśle monitorować czy występują u nich działania niepożądane.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populację z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na szczurach z wykorzystaniem lenalidomidu w dawkach do 5000 mg/kg (600-krotnie wyższe niż stosowana u ludzi dawka 10 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie wykazały występowania działań niepożądanych związanych z płodnością ani szkodliwego wpływu na płodność rodziców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

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.

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 w związku z podawaniem lenalidomidu zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Często</u> Posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok	<u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*}	<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza [†]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> Pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^]	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie	<u>Często</u> Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego	<u>Często</u> Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi	<u>Często</u> Epizody mózgowo – naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> Niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma	<u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne	
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków, bradykardia <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Często</u> Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny [^]	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa [^]	<u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe <u>Nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych [‡]

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	<u>Często</u> Biegunka, zaparcia, nudności <u>Nieznana</u> Zapalenie trzustki [‡]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby ^{^‡} , toksyczne zapalenie wątroby^, cytolityczne zapalenie wątroby ^{^‡} , cholestatyczne zapalenie wątroby ^{^‡} , mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby ^{^‡}	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby ^{^‡} , toksyczne zapalenie wątroby ^{^v}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema <u>Niezbyt często</u> Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	<u>Często</u> Wysypki <u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy [‡] <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona ^{^‡} , Toksyczna rozplywna martwica naskórka ^{^‡}
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną <u>Często</u> Obrzęki stawów	<u>Często</u> Osłabienie mięśniowe, ból kości <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Krwimocz^, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego	<u>Często</u> Niewydolność nerek <u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> Zaburzenia wzwodu	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) <u>Często</u> Ból w klatce piersiowej, letarg	<u>Często</u> Zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> Słuczenie [^]	

[^]patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

[^]zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

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

Neutropenia i trombocytopenia

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

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

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

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

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: Zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z odbytu); zaburzenia

nerek i dróg moczowych (krwimocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne

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

Ciężkie reakcje skórne

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

Zaburzenia wątroby

Zgłaszano następujące zaburzenia wątroby (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia potencjalnie śmiertelne), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04AX04

Mechanizm działania

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, prowadzonych w grupach równoległych (badanie MM-009 i MM-010) z zastosowaniem leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do samego deksametazonu u leczonych uprzednio pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W grupie 353 pacjentów w badaniach MM-009 i MM-010 przyjmujących lenalidomid z deksametazonem, 45,6% było w wieku 65 lub więcej lat. W grupie 704 pacjentów ocenianych w badaniach MM-009 i MM-010, 44,6% było w wieku 65 lub więcej lat.

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

Głównym punktem końcowym w obu badaniach był czas do progresji choroby (*time to progression – TTP*). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 176 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon, natomiast w badaniu MM-010 oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 175 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

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

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

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 1 podsumowano wyniki analiz kontrolnych dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

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

Tabela 1: Podsumowanie wyników przedłużonych analiz kontrolnych dotyczących skuteczności do chwili zakończenia zbierania danych (ang. *cut-off date*) — zbiorczo badania MM-009 i MM-010 (zakończenie zbierania danych odpowiednio 23 lipca 2008 r. i 2 marca 2008 r.)

Punkt końcowy	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Czas do zdarzenia			Wskaźnik ryzyka [95% CI], wartość p^a
Czas do progresji Mediana [95% CI], tygodnie	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Czas przeżycia bez progresji Mediana [95% CI], tygodnie	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Przeżywalność ogółem Mediana [95% CI], tygodnie	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem	82%	75%	
Współczynnik odpowiedzi			Iloraz szans [95% CI], wartość p^b
Odpowiedź ogółem [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Odpowiedź całkowita [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

b: Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Badanie rozpoznawcze

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

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

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

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

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Revlimid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

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

Biotransformacja i eliminacja

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

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

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

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu leku, co prowadzi do zwiększenia AUC. Okres półtrwania lenalidomidu wydłuża się z około 3,5 godziny u osób z klirensem kreatyniny > 50 ml/min do ponad 9 godzin u osób ze zmniejszoną rezerwą czynnościową nerek < 50 ml/min. Jednakże zaburzenia czynności nerek nie zmienia wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym. Wartość C_{max} była podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki: Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki: Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygokarmin (E132)

Atrament nadruku: Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z polichlorku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej.

Wielkość opakowania: 21 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/07/391/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007
Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 14 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 25 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu.

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu:

Każda kapsułka zawiera 200 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Białe kapsułki oznaczone symbolem „REV 25 mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek Revlimid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych 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*).

Dawkowanie

Zalecana dawka

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

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofili (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 neutrofili (ANC)*

Neutropenia

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Revlimid u dzieci w wieku od 0 do 17 lat. Brak dostępnych danych.

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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Czynność nerek (Cl_k)	Dostosowanie dawki
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \leq Cl_k < 50$ ml/min.)	10 mg raz na dobę*
Ciężkie zaburzenia czynności nerek ($Cl_k < 30$ ml/min., bez konieczności dializowania)	15 mg co drugi dzień**
Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) ($Cl_k < 30$ ml/min., konieczność dializowania)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

Lek Revlimid w kapsułkach należy zażywać mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia.

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 wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

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

Lenalidomid wywoływał u małą wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie (patrz punkty 4.6 i 5.3). W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi.

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

Kryteria określające kobiety 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
- Upřednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia
- Genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy.

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

Poradnictwo

Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków:

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

W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz, że jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności, mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki:

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

W przypadku kobiet w wieku rozrodczym lekarz zapisujący lek musi upewnić się, że:

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

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować jedną właściwą metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika służby

zdrowia w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji.

Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady:

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

Ze względu na zwiększone ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim zażywających lenalidomid i deksametazon, stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli pacjentka aktualnie stosuje dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4–6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5).

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

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

Testy ciążowe

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

Przed rozpoczęciem leczenia

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

Obserwacja i zakończenie leczenia

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

Meżczyźni

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Dodatkowe środki ostrożności

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

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

Materiały edukacyjne

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom służby zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące oczekiwanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarze muszą przekazać pacjentkom w wieku rozrodczym oraz, w stosownych przypadkach, pacjentom płci męskiej pełną informację dla pacjenta odnośnie oczekiwanego ryzyka teratogenności i skutecznych środków zapobiegania ciąży określonych w programie zapobiegania ciąży.

Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zawał mięśnia sercowego

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

Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic

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

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

Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęki nóg lub ramion. Zaleca

się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta.

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

Neutropenia i trombocytopenia

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4 stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4 stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączkowych. Konieczne może być zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpi neutropenia, lekarz w postępowaniu terapeutycznym powinien rozważyć stosowanie czynników wzrostu.

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3 i 4 stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; patrz punkt 4.8). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku leczenia skojarzonego mogącego wywołać krwawienie (patrz punkt 4.8 Zaburzenia krwotoczne). Konieczne może być zmniejszenie dawki lenalidomidu (patrz punkt 4.2).

W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenie morfologii krwi, obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt, przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie raz w miesiącu.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Czynność tarczycy

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

Neuropatia obwodowa

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

Zespół lizy guza

W związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu lizy guza. Ryzyko zespołu lizy guza dotyczy pacjentów z większym rozmiarem guza przed

zastosowaniem leczenia. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

Reakcje alergiczne

Odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznej/nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem.

Ciężkie reakcje skórne

Odnotowano występowanie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson Syndrome*) oraz toksycznej rozplywnej martwicy naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*). Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia wysypki złuszczonej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS lub TEN. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

Nietolerancja laktozy

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

Niewykorzystane kapsułki

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

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

Przed rozpoczęciem terapii lekiem Revlimid należy uwzględnić ryzyko wystąpienia drugiego pierwotnego nowotworu. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

Zaburzenia wątroby

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Doustne środki antykoncepcyjne

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

Warfaryna

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

Digoksyna

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie lenalidomidu, substratu glikoproteiny P, ze znanymi inhibitorami glikoproteiny P (cyklosporyna, klarytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, chinidyna, werapamil) może zwiększyć jego stężenie we krwi, a przez to toksyczność. Jeżeli takie połączenie jest stosowane, pacjentów należy ściśle monitorować czy występują u nich działania niepożądane.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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 teratogenicznego skutku leczenia w celu przeprowadzenia takiej oceny i uzyskania odpowiedniej porady. Jeśli partnerka mężczyzny leczonego lenalidomidem zajdzie w ciążę, zaleca się skierowanie jej do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w teratologii, w celu przeprowadzenia oceny i uzyskania porady.

Lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia i jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególnie populację z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku niewydolności nerek, wszyscy pacjenci płci męskiej stosujący lenalidomid muszą używać prezerwatyw przez okres leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub jest w wieku rozrodczym i nie stosuje antykoncepcji.

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Badania na szczurach z wykorzystaniem lenalidomidu w dawkach do 5000 mg/kg (600-krotnie wyższe niż stosowana u ludzi dawka 10 mg w przeliczeniu na powierzchnię ciała) nie wykazały występowania działań niepożądanych związanych z płodnością ani szkodliwego wpływu na płodność rodziców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Streszczenie profilu bezpieczeństwa

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.

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 w związku z podawaniem lenalidomidu zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych <u>Często</u> Posocznica, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne), zapalenie zatok	<u>Często</u> Zapalenie płuc, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (włączając torbiele i polipy)	<u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy Rak płaskonabłonkowy ^{^*}	<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza [†]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , niedokrwistość, zaburzenia krwotoczne [^] , leukopenie <u>Często</u> Pancytopenia <u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna	<u>Bardzo często</u> Trombocytopenia [^] , neutropenie [^] , leukopenie <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna, niedokrwistość <u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często</u> Reakcja nadwrażliwości [^]	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Często</u> Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często</u> Hipokaliemia, obniżony apetyt <u>Często</u> Hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie	<u>Często</u> Hipokaliemia, hipokalcemia, hipofosfatemia
Zaburzenia psychiczne	<u>Niezbyt często</u> Utrata popędu płciowego	<u>Często</u> Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe (z wyłączeniem neuropatii ruchowej), zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi	<u>Często</u> Epizody mózgowo – naczyniowe, zawroty głowy, omdlenia <u>Niezbyt często</u> Krwotok wewnątrzczaszkowy [^] , przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny
Zaburzenia oka	<u>Bardzo często</u> Niewyraźne widzenie <u>Często</u> Zmniejszona ostrość widzenia, zaćma	<u>Często</u> Zaćma <u>Niezbyt często</u> Ślepotą
Zaburzenia ucha i błędnika	<u>Często</u> Głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne	
Zaburzenia serca	<u>Często</u> Migotanie przedsionków, bradykardia <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe	<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego [^] , migotanie przedsionków, zastoinowa niewydolność serca, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Często</u> Niedociśnienie, nadciśnienie, wybroczyny [^]	<u>Bardzo często</u> Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej [^] <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, wewnątrzczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok żylnych czaszki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często</u> Duszność, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, krwawienie z nosa [^]	<u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe <u>Nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych [‡]

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenie żołądka i jelit	<u>Bardzo często</u> Zaparcia, biegunka, nudności, wymioty <u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)^, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej, utrudnione połykanie <u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy	<u>Często</u> Biegunka, zaparcia, nudności <u>Nieznana</u> Zapalenie trzustki [‡]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^ [‡] , toksyczne zapalenie wątroby^, cytolityczne zapalenie wątroby^ [‡] , cholestatyczne zapalenie wątroby^ [‡] , mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby^ [‡]	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby <u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby^ <u>Nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby^ [‡] , toksyczne zapalenie wątroby^ [‡]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często</u> Wysypki <u>Często</u> Pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, świąd, nadmierna pigmentacja skóry, egzema <u>Niezbyt często</u> Odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło	<u>Często</u> Wysypki <u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy [‡] <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona^ [‡] , Toksyczna rozplywna martwica naskórka^ [‡]
Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból kości, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną <u>Często</u> Obrzęki stawów	<u>Często</u> Osłabienie mięśniowe, ból kości <u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często</u> Krwimocz^, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu <u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego	<u>Często</u> Niewydolność nerek <u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<u>Często</u> Zaburzenia wzwodu	

Klasy układów i narządów / Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania	Działania niepożądane 3-4 stopnia / Częstość występowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, mięśnioból, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, drżenia) <u>Często</u> Ból w klatce piersiowej, letarg	<u>Często</u> Zmęczenie
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	<u>Często</u> Słuczenie [^]	

[^]patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych

[^]zgłoszenia po wprowadzeniu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Teratogenność

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

Neutropenia i trombocytopenia

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

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

Epizody żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem jest związane ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

Zawał mięśnia sercowego

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

Zaburzenia krwotoczne

Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: Zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie z dziąsła, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z odbytu); zaburzenia

nerek i dróg moczowych (krwiomocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny).

Reakcje alergiczne

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

Ciężkie reakcje skórne

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

Drugie pierwotne nowotwory

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

Zaburzenia wątroby

Zgłaszano następujące zaburzenia wątroby (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia potencjalnie śmiertelne), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek immunomodulujący. Kod ATC: L04AX04

Mechanizm działania

Mechanizm działania lenalidomidu obejmuje działanie przeciwnowotworowe, przeciwiangiogenetyczne, proerytropoetyczne i immunomodulacyjne. W szczególności lenalidomid hamuje proliferację niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym komórek szpiczakowych i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek typu Natural Killer (NK) oraz zwiększa liczbę komórek NKT, hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonna i tworzenia mikronaczyń, zwiększa wytwarzanie hemoglobiny płodowej przez hematopoetyczne komórki macierzyste CD34+ oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF- α i IL-6) przez monocyty.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo lenalidomidu zostały ocenione w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, prowadzonych w grupach równoległych (badanie MM-009 i MM-010) z zastosowaniem leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do samego deksametazonu u leczonych uprzednio pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W grupie 353 pacjentów w badaniach MM-009 i MM-010 przyjmujących lenalidomid z deksametazonem, 45,6% było w wieku 65 lub więcej lat. W grupie 704 pacjentów ocenianych w badaniach MM-009 i MM-010, 44,6% było w wieku 65 lub więcej lat.

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

Głównym punktem końcowym w obu badaniach był czas do progresji choroby (*time to progression – TTP*). Łącznie w badaniu MM-009 oceniono 353 pacjentów; 177 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 176 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon, natomiast w badaniu MM-010 oceniano 351 pacjentów; 176 w grupie przyjmującej lenalidomid z deksametazonem i 175 w grupie przyjmującej placebo i deksametazon.

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

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

Przeprowadzono przedłużoną analizę kontrolną dotyczącą skuteczności, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 130,7 tygodnia. W tabeli 1 podsumowano wyniki analiz kontrolnych dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

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

Tabela 1: Podsumowanie wyników przedłużonych analiz kontrolnych dotyczących skuteczności do chwili zakończenia zbierania danych (ang. *cut-off date*) — zbiorczo badania MM-009 i MM-010 (zakończenie zbierania danych odpowiednio 23 lipca 2008 r. i 2 marca 2008 r.)

Punkt końcowy	len/dex (N = 353)	placebo/dex (N = 351)	
Czas do zdarzenia			Wskaźnik ryzyka [95% CI], wartość p^a
Czas do progresji Mediana [95% CI], tygodnie	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Czas przeżycia bez progresji Mediana [95% CI], tygodnie	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Przeżywalność ogółem Mediana [95% CI], tygodnie	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem	82%	75%	
Współczynnik odpowiedzi			Iloraz szans [95% CI], wartość p^b
Odpowiedź ogółem [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Odpowiedź całkowita [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

b: Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

Badanie rozpoznawcze

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

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

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

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

Europejska Agencja Leków zwolniła z obowiązku przedstawienia wyników badań produktu leczniczego Revlimid we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

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

Biotransformacja i eliminacja

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

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

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

Analizy farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wskazują, że wraz z pogorszeniem czynności nerek (< 50 ml/min) następuje proporcjonalne zmniejszenie się całkowitego klirensu leku, co prowadzi do zwiększenia AUC. Okres półtrwania lenalidomidu wydłuża się z około 3,5 godziny u osób z klirensiem kreatyniny > 50 ml/min do ponad 9 godzin u osób ze zmniejszoną rezerwą czynnościową nerek < 50 ml/min. Jednakże zaburzenia czynności nerek nie zmienia wchłaniania lenalidomidu po podaniu doustnym. Wartość C_{max} była podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Zalecane dostosowanie dawek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zostało opisane w punkcie 4.2.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki: Laktoza bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki: Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Atrament nadruku: Szelak
Glikol propylenowy
Żelaza tlenek czarny (E172)
Potasu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z polichlorku winylu (PCW) / polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) / folii aluminiowej.

Wielkość opakowania: 21 kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Niewykorzystany lek musi zostać zwrócony do apteki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/07/391/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 czerwca 2007
Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 14 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

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

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan) przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co rok do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- **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 produkt Revlimid oraz wszyscy farmaceuci mogący wydawać produkt Revlimid otrzymają opisany poniżej bezpośredni komunikat do pracowników służby zdrowia.
 - Przed przepisaniem (gdzie stosowne i zgodne zaleceniami odpowiednich władz krajowych, wydaniem) wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy zamierzają przepisać (i wydać) produkt Revlimid, wyposażeni zostaną w pakiet informacyjny dla lekarza zawierający:
 - Zestaw edukacyjny dla pracowników służby zdrowia
 - Broszury edukacyjne dla pacjentów
 - Karty Pacjenta
 - Charakterystykę Produktu Leczniczego (ang. *SmPC*), ulotkę dla pacjenta oraz oznakowanie opakowań
 2. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinien wprowadzić program zapobiegania ciąży (ang. 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 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 przestrzegania programu zapobiegania ciąży (PPP) i jego skuteczności na szczeblu krajowym.
 6. Podmiot odpowiedzialny w państwach członkowskich w których stosowany jest produkt Revlimid powinien rozprowadzić bezpośredni komunikat do pracowników służby zdrowia informujący ich o ryzyku wystąpienia zaburzeń wątroby związanych ze stosowaniem produktu Revlimid w powiązaniu z innymi czynnikami ryzyka.

Kluczowe elementy, które muszą zostać zawarte

Bezpośredni komunikat do pracowników służby zdrowia

1. Bezpośredni komunikat do pracowników służby zdrowia, który będzie wystosowany w momencie wejścia produktu na rynek, powinien składać się z dwóch części:
 - Zasadniczego tekstu uzgodnionego z Komitetem 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 zostaną podjęte wszystkie właściwe działania
2. We wszystkich krajach, w których stosuje się produkt Revlimid, powinien być wystosowany Bezpośredni komunikat do pracowników służby zdrowia dotyczący ryzyka wystąpienia zaburzeń wątroby. Pełny tekst bezpośredniego komunikatu do pracowników służby zdrowia powinien opierać się o treść listu uzgodnionego z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi.

Zestaw edukacyjny dla pracowników służby zdrowia

Zestaw edukacyjny dla pracowników służby zdrowia powinien zawierać następujące elementy:

- Krótkie wprowadzenie dotyczące lenalidomidu i jego zatwierdzonych wskazań
- Dawkowanie
- Konieczność unikania ekspozycji płodu ze względu na działanie teratogenne lenalidomidu u zwierząt i oczekiwane działanie teratogenne lenalidomidu u ludzi, w tym podsumowanie wyników badania CC-5013-TOX-004
- Obowiązki pracowników służby zdrowia związane z przepisywaniem produktu Revlimid
 - Konieczność przekazania pacjentowi w wyczerpujących wskazówkach i poradnictwo
 - Upewnienie się, 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 ważne dla wszystkich pacjentów
 - Opis i procedury leczenia neutropenii i trombocytopenii wraz z częstością występowania uzyskaną na podstawie badań klinicznych
 - Opis ryzyka i procedury leczenia choroby zakrzepowo-zatorowej wraz z częstością występowania uzyskaną na podstawie badań klinicznych i doświadczeń zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu
 - Zastosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek
 - Usuwanie niepotrzebnego leku
 - Specyficzne dla danego kraju ustalenia dotyczące przepisywania produktu Revlimid
 - Opis ryzyka wystąpienia niedoczynności tarczycy
 - Wyjaśnienie nieznanego ryzyka wystąpienia neuropatii podczas długotrwałego stosowania leku
- 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 określeniu
- Wskazówki dotyczące bezpieczeństwa dla kobiet zdolnych do rozrodu
 - Konieczność unikania ekspozycji płodu
 - Opis programu zapobiegania ciąży (PPP)
 - Konieczność stosowania odpowiedniej antykoncepcji (nawet, jeśli u kobiety występuje brak menstruacji) i definicja 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 jest w ciąży lub może zajść w ciążę (nawet, jeśli mężczyzna jest po wazektomii)
 - Podczas leczenia produktem Revlimid
 - Przez tydzień po podaniu ostatniej dawki
- Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli podczas zażywania przez niego produktu Revlimid lub krótko po zaprzestaniu zażywania produktu Revlimid jego partnerka zaszła w ciążę
- Wymagania w przypadku zajścia w ciążę
 - Instrukcja 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
 - Dane adresowe do ośrodka lokalnego 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 zdolności do rozrodu
- Formularze zgłaszania zdarzenia niepożądanego

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 wykazuje działanie teratogenne u zwierząt i oczekuje się wystąpienia działania teratogenne u ludzi
- Informację, że produkt 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 zdarzeniach 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 definicja 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 jest w ciąży lub może zajść w ciążę (nawet, jeśli mężczyzna jest po wazektomii)
 - Podczas leczenia produktem Revlimid
 - Przez 1 tydzień po podaniu ostatniej dawki
- Informacja, że jeśli partnerka pacjenta zajdzie w ciążę, powinien on natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego

Karta pacjenta

Karta pacjenta powinna zawierać następujące elementy:

- Potwierdzenie uzyskania odpowiedniego poradnictwa
- Dokumentację dotyczącą zdolności do rozrodu
- Daty i wyniki testów ciążowych

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Niewykorzystany lek należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/07/391/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Revlimid 2,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****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.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Niewykorzystany lek należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/07/391/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Revlimid 5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

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

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 7,5 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Niewykorzystany lek należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/07/391/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Revlimid 7,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****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.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Niewykorzystany lek należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/07/391/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Revlimid 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 10 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****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.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Niewykorzystany lek należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/07/391/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Revlimid 15 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 15 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

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

Revlimid 25 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

21 kapsułek twardych

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 NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie zgodnie z zaleceniem lekarza prowadzącego.

Oczekuje się, że lenalidomid jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

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

Niewykorzystany lek należy zwrócić do apteki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

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

EU/1/07/391/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Revlimid 25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Revlimid 25 mg kapsułki twarde
lenalidomid

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Celgene Europe Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde lenalidomid

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Revlimid

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

W jakim celu stosuje się lek Revlimid

Lek Revlimid stosuje się w połączeniu z innym lekiem, zwanym „deksametazonem” (lek przeciwzapalny) do leczenia dorosłych pacjentów, u których rozpoznano nowotwór nazywany szpiczakiem mnogim (*multiple myeloma*). Lek jest stosowany u pacjentów, którzy w przeszłości otrzymali już jeden lub więcej cykli leczenia innego rodzaju.

Czym jest szpiczak mnogi

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

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

W jaki sposób działa lek Revlimid

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

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

Lek Revlimid może zahamować objawy podmiotowe i przedmiotowe szpiczaka mnogiego:

- Lek Revlimid opóźniał nawrót szpiczaka mnogiego przez okres do 48 tygodni, w porównaniu do 20 tygodni u pacjentów, którzy nie przyjmowali leku Revlimid.

2. Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid

Kiedy nie przyjmować leku Revlimid:

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Revlimid należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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 każdym leczeniem, co 4 tygodnie w trakcie leczenia i 4 tygodnie po zakończeniu leczenia), z wyjątkiem przypadków, kiedy przecięto i uniedrożniono jajowody, w celu zapobiegnięcia przedostania się jajeczka do macicy (sterylizacja jajowodowa)

ORAZ

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

Mężczyźni stosujący lek Revlimid

Lek Revlimid przechodzi do spermy człowieka. Jeśli partnerka pacjenta jest w ciąży, lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji, pacjent musi używać prezerwatyw podczas leczenia i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia.

Wszyscy pacjenci

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

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

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

Należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent:

- miał atak serca, kiedykolwiek miał zakrzepy we krwi lub jeżeli pali, ma wysokie ciśnienie lub wysokie stężenie cholesterolu;
- ma w ciele nowotwór o dużej masie, włączając w to szpik kostny. Może to prowadzić do sytuacji, w której nowotwór rozpada się, co powoduje wzrost stężenia substancji chemicznych we krwi. Może to skutkować niewydolnością nerek (schorzenie nazywane zespołem rozpadu guza);
- miał reakcję alergiczną podczas przyjmowania talidomidu, włączając w to wysypkę, świąd, opuchliznę, zawroty głowy lub trudności z oddychaniem.

Po zakończeniu leczenia należy zwrócić wszystkie niewykorzystane kapsułki do apteki.

Dzieci i młodzież

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

Inne leki i lek Revlimid

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty, włączając w to leki ziołowe. Jest to konieczne, ponieważ lek Revlimid może wpływać na działanie innych leków. Również inne leki mogą wpływać na działanie leku Revlimid.

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

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

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Dla kobiet stosujących lek Revlimid

Nie wolno stosować leku Revlimid, jeśli pacjentka jest w ciąży, ponieważ oczekuje się, że jest on szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. 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 „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid”).

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

Dla mężczyzn stosujących lek Revlimid

W przypadku mężczyzn zażywających lek Revlimid, patrz punkt 2, „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid”. Jeśli partnerka mężczyzny będącego w trakcie leczenia lekiem Revlimid zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować lekarza. Partnerka powinna zasięgnąć porady lekarza.

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

3. Jak przyjmować lek Revlimid

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

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

Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę. Lek Revlimid stosuje się w cyklach leczenia; każdy cykl trwa 28 dni.

Cykl leczenia:

- W dniach 1-21: przyjmować 25 mg leku Revlimid raz na dobę
- W dniach 22-28: **NIE** przyjmować 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, „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid”).

Dawka 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** przyjmować deksametazonu

Kolejne cykle leczenia:

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

Po zakończeniu każdego cyklu, należy rozpocząć nowy cykl.

Lekarz może zmniejszyć dawkę deksametazonu w oparciu o ocenę ogólnego stanu pacjenta.

Jak i kiedy przyjmować lek Revlimid

Kapsułkę leku Revlimid należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, raz na dobę. Nie łamać, nie otwierać, 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, „Cykl leczenia”). Cykle leczenia należy kontynuować do momentu przerwania stosowania leku przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Revlimid

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

Pominięcie przyjęcia leku Revlimid

Jeśli pominięto przyjęcie leku Revlimid o wyznaczonej porze i

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie objawy niepożądane, które mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10

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

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

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

Inne działania niepożądane zostały opisane poniżej

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

Bardzo częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może powodować niedokrwistość prowadzącą do zmęczenia i osłabienia.
- Zaparcie, biegunka, nudności, wysypki, wymioty, skurcze mięśni, bóle mięśni, ból kości, zmęczenie, uogólnione obrzęki, włączając w to obrzęki kończyn.
- Grypa i objawy grypopodobne, włączając gorączkę, ból mięśni, ból głowy i dreszcze.
- Drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry, bóle rąk lub stóp, zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku.
- Zmniejszenie apetytu, małe stężenie potasu we krwi.
- Ból nóg (który może być objawem zakrzepicy), ból w klatce piersiowej lub duszność (które mogą być objawem obecności skrzepin krwi w płucach, nazywaną zatorowością płucną).
- Zakażenie płuc i górnego układu oddechowego, duszność.
- Zamazane widzenie.
- Ból głowy.

Częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10:

- Wszystkie rodzaje zakażeń
- Zakażenie zatok, które otaczają nos
- Krwawienie z dziąseł, żołądka lub jelit

- Zwiększenie ciśnienia krwi lub zmniejszenie ciśnienia krwi, wolny, szybki lub nieregularny rytm pracy serca
- Wzmócona pigmentacja skóry
- Wykwity skórne, pękanie, złuszczenie lub łuszczenie się skóry
- Pokrzywka, świąd, suchość skóry, wzmożone pocenie, odwodnienie
- Bołący stan zapalny ust, suchość w jamie ustnej, trudności w przełykaniu
- Ból brzucha
- Wydalanie znacznie większej lub znacznie mniejszej ilości moczu niż prawidłowo (co może być objawem niewydolności nerek), oddawanie moczu z krwią
- Dusznosc, zwłaszcza w pozycji leżącej (co może być objawem niewydolności serca)
- Trudności z wzrodem
- Ból w klatce piersiowej rozchodzący się do ramion, szyi, szczęki, pleców lub żołądka, uczucie pocenia się oraz braku tchu, złe samopoczucie lub wymioty (które to objawy mogą być objawami ataku serca/zawału mięśnia sercowego)
- Udar, omdlenia
- Słabość mięśni
- Obrzęki stawów
- Zmiany stężenia hormonu tarczycy, małe stężenie wapnia, potasu i magnezu we krwi
- Depresja
- Zaćma
- Osłabienie widzenia
- Głuchota
- Nieprawidłowe wyniki badań wątroby
- Zaburzenia równowagi, trudności z poruszaniem się
- Szumy uszne (dzwonienie w uszach)

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100:

- Krwawienie wewnątrz czaszki
- Problemy z krążeniem
- Utrata widzenia
- Utrata popędu płciowego (libido)
- Wydalanie dużych ilości moczu, z towarzyszącym bólem kości i osłabieniem, co może być objawem choroby nerek (zespół Fanconiego)
- Zapalenie jelita grubego (zapalenie okrężnicy oraz zapalenie kątnicy), których objawami mogą być: ból brzucha, wzdęcia oraz biegunka
- Martwica kanalików nerkowych (rodzaj zaburzenia czynności nerek), która może objawiać się produkcją znacznie większej lub znacznie mniejszej niż zwykle ilości moczu
- Odbarwienie skóry, wrażliwość na światło słoneczne
- Niektóre rodzaje guzów skóry
- Rodzaj reakcji alergicznej, który może manifestować się przez pokrzywkę, wysypki, obrzęk oczu, ust lub twarzy, trudności w oddychaniu lub świąd (nadwrażliwość/obrzęk naczynioworuchowy)

Rzadkie działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1000:

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

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

- Nagły lub łagodny, ale nasilający się ból w górnej części brzucha i (lub) pleców, trwający przez kilka dni, najczęściej z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, gorączką oraz nagłym przyspieszeniem tętna – objawy te mogą wystąpić w związku z zapaleniem trzustki.
- Świszczący oddech, duszność lub suchy kaszel, których przyczyną może być zapalenie tkanki płuc.
- Żółte zabarwienie skóry, błon śluzowych lub oczu (żółtaczką), jasne zabarwienie stolca, ciemne zabarwienie moczu, świąd skóry, wysypka, ból lub obrzęk brzucha – mogą być objawami uszkodzenia wątroby (zaburzenia czynności wątroby).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Revlimid

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenia lub ślady otwierania opakowania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Revlimid

Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde:

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

Jak wygląda lek Revlimid i co zawiera opakowanie

Lek Revlimid 2,5 mg kapsułki twarde są niebiesko-zielone/białe, z napisem „REV 2.5 mg”.

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

W celu uzyskania tej informacji w innym formacie należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

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

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde lenalidomid

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Revlimid

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

W jakim celu stosuje się lek Revlimid

Lek Revlimid stosuje się w połączeniu z innym lekiem, zwanym „deksametazonem” (lek przeciwzapalny) do leczenia dorosłych pacjentów, u których rozpoznano nowotwór nazywany szpiczakiem mnogim (*multiple myeloma*). Lek jest stosowany u pacjentów, którzy w przeszłości otrzymali już jeden lub więcej cykli leczenia innego rodzaju.

Czym jest szpiczak mnogi

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

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

W jaki sposób działa lek Revlimid

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

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

Lek Revlimid może zahamować objawy podmiotowe i przedmiotowe szpiczaka mnogiego:

- Lek Revlimid opóźniał nawrót szpiczaka mnogiego przez okres do 48 tygodni, w porównaniu do 20 tygodni u pacjentów, którzy nie przyjmowali leku Revlimid.

2. Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid

Kiedy nie przyjmować leku Revlimid:

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Revlimid należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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 każdym leczeniem, co 4 tygodnie w trakcie leczenia i 4 tygodnie po zakończeniu leczenia), z wyjątkiem przypadków, kiedy przecięto i uniedrożniono jajowody, w celu zapobiegnięcia przedostania się jajeczka do macicy (sterylizacja jajowodowa)

ORAZ

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

Mężczyźni stosujący lek Revlimid

Lek Revlimid przechodzi do spermy człowieka. Jeśli partnerka pacjenta jest w ciąży, lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji, pacjent musi używać prezerwatyw podczas leczenia i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia.

Wszyscy pacjenci

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

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

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

Należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent:

- miał atak serca, kiedykolwiek miał zakrzepy we krwi lub jeżeli pali, ma wysokie ciśnienie lub wysokie stężenie cholesterolu;
- ma w ciele nowotwór o dużej masie, włączając w to szpik kostny. Może to prowadzić do sytuacji, w której nowotwór rozpada się, co powoduje wzrost stężenia substancji chemicznych we krwi. Może to skutkować niewydolnością nerek (schorzenie nazywane zespołem rozpadu guza);
- miał reakcję alergiczną podczas przyjmowania talidomidu, włączając w to wysypkę, świąd, opuchliznę, zawroty głowy lub trudności z oddychaniem.

Po zakończeniu leczenia należy zwrócić wszystkie niewykorzystane kapsułki do apteki.

Dzieci i młodzież

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

Inne leki i lek Revlimid

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty, włączając w to leki ziołowe. Jest to konieczne, ponieważ lek Revlimid może wpływać na działanie innych leków. Również inne leki mogą wpływać na działanie leku Revlimid.

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

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

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Dla kobiet stosujących lek Revlimid

Nie wolno stosować leku Revlimid, jeśli pacjentka jest w ciąży, ponieważ oczekuje się, że jest on szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. 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 „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid”).

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

Dla mężczyzn stosujących lek Revlimid

W przypadku mężczyzn zażywających lek Revlimid, patrz punkt 2, „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid”. Jeśli partnerka mężczyzny będącego w trakcie leczenia lekiem Revlimid zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować lekarza. Partnerka powinna zasięgnąć porady lekarza.

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

3. Jak przyjmować lek Revlimid

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

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

Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę. Lek Revlimid stosuje się w cyklach leczenia; każdy cykl trwa 28 dni.

Cykl leczenia:

- W dniach 1-21: przyjmować 25 mg leku Revlimid raz na dobę
- W dniach 22-28: **NIE** przyjmować 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, „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid”).

Dawka 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** przyjmować deksametazonu

Kolejne cykle leczenia:

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

Po zakończeniu każdego cyklu, należy rozpocząć nowy cykl.

Lekarz może zmniejszyć dawkę deksametazonu w oparciu o ocenę ogólnego stanu pacjenta.

Jak i kiedy przyjmować lek Revlimid

Kapsułkę leku Revlimid należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, raz na dobę. Nie łamać, nie otwierać, 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, „Cykl leczenia”). Cykle leczenia należy kontynuować do momentu przerwania stosowania leku przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Revlimid

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

Pominięcie przyjęcia leku Revlimid

Jeśli pominięto przyjęcie leku Revlimid o wyznaczonej porze i

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie objawy niepożądane, które mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10

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

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

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

Inne działania niepożądane zostały opisane poniżej

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

Bardzo częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może powodować niedokrwistość prowadzącą do zmęczenia i osłabienia.
- Zaparcie, biegunka, nudności, wysypki, wymioty, skurcze mięśni, bóle mięśni, ból kości, zmęczliwość, uogólnione obrzęki, włączając w to obrzęki kończyn.
- Grypa i objawy grypopodobne, włączając gorączkę, ból mięśni, ból głowy i dreszcze.
- Drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry, bóle rąk lub stóp, zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku.
- Zmniejszenie apetytu, małe stężenie potasu we krwi.
- Ból nóg (który może być objawem zakrzepicy), ból w klatce piersiowej lub duszność (które mogą być objawem obecności skrzepin krwi w płucach, nazywaną zatorowością płucną).
- Zakażenie płuc i górnego układu oddechowego, duszność.
- Zamazane widzenie.
- Ból głowy.

Częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10:

- Wszystkie rodzaje zakażeń
- Zakażenie zatok, które otaczają nos
- Krwawienie z dziąseł, żołądka lub jelit

- Zwiększenie ciśnienia krwi lub zmniejszenie ciśnienia krwi, wolny, szybki lub nieregularny rytm pracy serca
- Wzmócona pigmentacja skóry
- Wykwity skórne, pękanie, złuszczenie lub łuszczenie się skóry
- Pokrzywka, świąd, suchość skóry, wzmożone pocenie, odwodnienie
- Bołący stan zapalny ust, suchość w jamie ustnej, trudności w przełykaniu
- Ból brzucha
- Wydalanie znacznie większej lub znacznie mniejszej ilości moczu niż prawidłowo (co może być objawem niewydolności nerek), oddawanie moczu z krwią
- Dusznosc, zwłaszcza w pozycji leżącej (co może być objawem niewydolności serca)
- Trudności z wzrodem
- Ból w klatce piersiowej rozchodzący się do ramion, szyi, szczęki, pleców lub żołądka, uczucie pocenia się oraz braku tchu, złe samopoczucie lub wymioty (które to objawy mogą być objawami ataku serca/zawału mięśnia sercowego)
- Udar, omdlenia
- Słabość mięśni
- Obrzęki stawów
- Zmiany stężenia hormonu tarczycy, małe stężenie wapnia, potasu i magnezu we krwi
- Depresja
- Zaćma
- Osłabienie widzenia
- Głuchota
- Nieprawidłowe wyniki badań wątroby
- Zaburzenia równowagi, trudności z poruszaniem się
- Szumy uszne (dzwonienie w uszach)

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100:

- Krwawienie wewnątrz czaszki
- Problemy z krążeniem
- Utrata widzenia
- Utrata popędu płciowego (libido)
- Wydalanie dużych ilości moczu, z towarzyszącym bólem kości i osłabieniem, co może być objawem choroby nerek (zespół Fanconiego)
- Zapalenie jelita grubego (zapalenie okrężnicy oraz zapalenie kątnicy), których objawami mogą być: ból brzucha, wzdęcia oraz biegunka
- Martwica kanalików nerkowych (rodzaj zaburzenia czynności nerek), która może objawiać się produkcją znacznie większej lub znacznie mniejszej niż zwykle ilości moczu
- Odbarwienie skóry, wrażliwość na światło słoneczne
- Niektóre rodzaje guzów skóry
- Rodzaj reakcji alergicznej, który może manifestować się przez pokrzywkę, wysypki, obrzęk oczu, ust lub twarzy, trudności w oddychaniu lub świąd (nadwrażliwość/obrzęk naczynioworuchowy)

Rzadkie działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1000:

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

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

- Nagły lub łagodny, ale nasilający się ból w górnej części brzucha i (lub) pleców, trwający przez kilka dni, najczęściej z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, gorączką oraz nagłym przyspieszeniem tętna – objawy te mogą wystąpić w związku z zapaleniem trzustki.
- Świszczący oddech, duszność lub suchy kaszel, których przyczyną może być zapalenie tkanki płuc.
- Żółte zabarwienie skóry, błon śluzowych lub oczu (żółtaczką), jasne zabarwienie stolca, ciemne zabarwienie moczu, świąd skóry, wysypka, ból lub obrzęk brzucha – mogą być objawami uszkodzenia wątroby (zaburzenia czynności wątroby).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Revlimid

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenia lub ślady otwierania opakowania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Revlimid

Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde:

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

Jak wygląda lek Revlimid i co zawiera opakowanie

Lek Revlimid 7,5 mg kapsułki twarde są jasno-żółte/białe, z napisem „REV 7.5 mg”.

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

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road

Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

W celu uzyskania tej informacji w innym formacie należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

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

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

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Revlimid

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

W jakim celu stosuje się lek Revlimid

Lek Revlimid stosuje się w połączeniu z innym lekiem, zwanym „deksametazonem” (lek przeciwzapalny) do leczenia dorosłych pacjentów, u których rozpoznano nowotwór nazywany szpiczakiem mnogim (*multiple myeloma*). Lek jest stosowany u pacjentów, którzy w przeszłości otrzymali już jeden lub więcej cykli leczenia innego rodzaju.

Czym jest szpiczak mnogi

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

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

W jaki sposób działa lek Revlimid

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

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

Lek Revlimid może zahamować objawy podmiotowe i przedmiotowe szpiczaka mnogiego:

- Lek Revlimid opóźniał nawrót szpiczaka mnogiego przez okres do 48 tygodni, w porównaniu do 20 tygodni u pacjentów, którzy nie przyjmowali leku Revlimid.

2. Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid

Kiedy nie przyjmować leku Revlimid:

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Revlimid należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

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 każdym leczeniem, co 4 tygodnie w trakcie leczenia i 4 tygodnie po zakończeniu leczenia), z wyjątkiem przypadków, kiedy przecięto i uniedrożniono jajowody, w celu zapobiegnięcia przedostania się jajeczka do macicy (sterylizacja jajowodowa)

ORAZ

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

Mężczyźni stosujący lek Revlimid

Lek Revlimid przechodzi do spermy człowieka. Jeśli partnerka pacjenta jest w ciąży, lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji, pacjent musi używać prezerwatyw podczas leczenia i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia.

Wszyscy pacjenci

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

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

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

Należy poinformować lekarza, jeżeli pacjent:

- miał atak serca, kiedykolwiek miał zakrzepy we krwi lub jeżeli pali, ma wysokie ciśnienie lub wysokie stężenie cholesterolu;
- ma w ciele nowotwór o dużej masie, włączając w to szpik kostny. Może to prowadzić do sytuacji, w której nowotwór rozpada się, co powoduje wzrost stężenia substancji chemicznych we krwi. Może to skutkować niewydolnością nerek (schorzenie nazywane zespołem rozpadu guza);
- miał reakcję alergiczną podczas przyjmowania talidomidu, włączając w to wysypkę, świąd, opuchliznę, zawroty głowy lub trudności z oddychaniem.

Po zakończeniu leczenia należy zwrócić wszystkie niewykorzystane kapsułki do apteki.

Dzieci i młodzież

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

Inne leki i lek Revlimid

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty, włączając w to leki ziołowe. Jest to konieczne, ponieważ lek Revlimid może wpływać na działanie innych leków. Również inne leki mogą wpływać na działanie leku Revlimid.

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

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

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Dla kobiet stosujących lek Revlimid

Nie wolno stosować leku Revlimid, jeśli pacjentka jest w ciąży, ponieważ oczekuje się, że jest on szkodliwy dla nienarodzonego dziecka. 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 „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid”).

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

Dla mężczyzn stosujących lek Revlimid

W przypadku mężczyzn zażywających lek Revlimid, patrz punkt 2, „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid”. Jeśli partnerka mężczyzny będącego w trakcie leczenia lekiem Revlimid zajdzie w ciążę, należy natychmiast poinformować lekarza. Partnerka powinna zasięgnąć porady lekarza.

Karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

3. Jak przyjmować lek Revlimid

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

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

Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę. Lek Revlimid stosuje się w cyklach leczenia; każdy cykl trwa 28 dni.

Cykl leczenia:

- W dniach 1-21: przyjmować 25 mg leku Revlimid raz na dobę
- W dniach 22-28: **NIE** przyjmować 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, „Co należy wiedzieć przed przyjęciem leku Revlimid”).

Dawka 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** przyjmować deksametazonu

Kolejne cykle leczenia:

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

Po zakończeniu każdego cyklu, należy rozpocząć nowy cykl.

Lekarz może zmniejszyć dawkę deksametazonu w oparciu o ocenę ogólnego stanu pacjenta.

Jak i kiedy przyjmować lek Revlimid

Kapsułkę leku Revlimid należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą, raz na dobę. Nie łamać, nie otwierać, 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, „Cykl leczenia”). Cykle leczenia należy kontynuować do momentu przerwania stosowania leku przez lekarza.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Revlimid

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

Pominięcie przyjęcia leku Revlimid

Jeśli pominięto przyjęcie leku Revlimid o wyznaczonej porze i

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie objawy niepożądane, które mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10

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

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

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

Inne działania niepożądane zostały opisane poniżej

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

Bardzo częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10:

- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może powodować niedokrwistość prowadzącą do męczliwości i osłabienia.
- Zaparcie, biegunka, nudności, wysypki, wymioty, skurcze mięśni, bóle mięśni, ból kości, męczliwość, uogólnione obrzęki, włączając w to obrzęki kończyn.
- Grypa i objawy grypopodobne, włączając gorączkę, ból mięśni, ból głowy i dreszcze.
- Drętwienie, uczucie mrowienia lub pieczenia skóry, bóle rąk lub stóp, zawroty głowy, drżenie, zaburzenia smaku.
- Zmniejszenie apetytu, małe stężenie potasu we krwi.
- Ból nóg (który może być objawem zakrzepicy), ból w klatce piersiowej lub duszność (które mogą być objawem obecności skrzepin krwi w płucach, nazywaną zatorowością płucną).
- Zakażenie płuc i górnego układu oddechowego, duszność.
- Zamazane widzenie.
- Ból głowy.

Częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10:

- Wszystkie rodzaje zakażeń
- Zakażenie zatok, które otaczają nos
- Krwawienie z dziąseł, żołądka lub jelit
- Zwiększenie ciśnienia krwi lub zmniejszenie ciśnienia krwi, wolny, szybki lub nieregularny rytm pracy serca
- Wzmócona pigmentacja skóry
- Wykwity skórne, pękanie, złuszczenie lub łuszczenie się skóry
- Pokrzywka, świąd, suchość skóry, wzmożone pocenie, odwodnienie
- Bołący stan zapalny ust, suchość w jamie ustnej, trudności w przełykaniu
- Ból brzucha
- Wydalanie znacznie większej lub znacznie mniejszej ilości moczu niż prawidłowo (co może być objawem niewydolności nerek), oddawanie moczu z krwią
- Dusznosc, zwłaszcza w pozycji leżącej (co może być objawem niewydolności serca)
- Trudności z wzwozem
- Ból w klatce piersiowej rozchodzący się do ramion, szyi, szczęki, pleców lub żołądka, uczucie pocenia się oraz braku tchu, złe samopoczucie lub wymioty (które to objawy mogą być objawami ataku serca/zawału mięśnia sercowego)
- Udar, omdlenia
- Słabość mięśni
- Obrzęki stawów
- Zmiany stężenia hormonu tarczycy, małe stężenie wapnia, potasu i magnezu we krwi
- Depresja
- Zaćma
- Osłabienie widzenia
- Głuchota
- Nieprawidłowe wyniki badań wątroby
- Zaburzenia równowagi, trudności z poruszaniem się
- Szumy uszne (dzwonienie w uszach)

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100:

- Krwawienie wewnątrz czaszki
- Problemy z krążeniem
- Utrata widzenia
- Utrata popędu płciowego (libido)
- Wydalanie dużych ilości moczu, z towarzyszącym bólem kości i osłabieniem, co może być objawem choroby nerek (zespół Fanconiego)
- Zapalenie jelita grubego (zapalenie okrężnicy oraz zapalenie kątnicy), których objawami mogą być: ból brzucha, wzdęcia oraz biegunka
- Martwica kanalików nerkowych (rodzaj zaburzenia czynności nerek), która może objawiać się produkcją znacznie większej lub znacznie mniejszej niż zwykle ilości moczu
- Odbarwienie skóry, wrażliwość na światło słoneczne
- Niektóre rodzaje guzów skóry
- Rodzaj reakcji alergicznej, który może manifestować się przez pokrzywkę, wysypki, obrzęk oczu, ust lub twarzy, trudności w oddychaniu lub świąd (nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy)

Rzadkie działania niepożądane, które mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1000:

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

prowadzące w konsekwencji do zaburzeń czynności nerek, rytmu serca, wystąpienia drgawek, a czasem śmierci.

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

- Nagły lub łagodny, ale nasilający się ból w górnej części brzucha i (lub) pleców, trwający przez kilka dni, najczęściej z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, gorączką oraz nagłym przyspieszeniem tętna – objawy te mogą wystąpić w związku z zapaleniem trzustki.
- Świszczący oddech, duszność lub suchy kaszel, których przyczyną może być zapalenie tkanki płuc.
- Żółte zabarwienie skóry, błon śluzowych lub oczu (żółtaczka), jasne zabarwienie stolca, ciemne zabarwienie moczu, świąd skóry, wysypka, ból lub obrzęk brzucha – mogą być objawami uszkodzenia wątroby (zaburzenia czynności wątroby).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Revlimid

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenia lub ślady otwierania opakowania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Revlimid

Revlimid 5 mg kapsułki twarde:

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

Revlimid 10 mg kapsułki twarde:

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

Revlimid 15 mg kapsułki twarde:

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

Revlimid 25 mg kapsułki twarde:

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

Jak wygląda lek Revlimid i co zawiera opakowanie

Lek Revlimid 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 jasnoniebieskie/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 i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Celgene Europe Limited
1 Longwalk Road

Stockley Park
Uxbridge
UB11 1DB
Wielka Brytania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

W celu uzyskania tej informacji w innym formacie należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

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

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