

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lenalidomide Sandoz, 25 mg, kapsułki, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 25 mg lenalidomidu (*Lenalidomidum*).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 332,2 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Kapsułka z matowym białym korpusem i matowym białym wieczkiem, długości około 21,7 mm, z oznakowaniem „L9NL” i „25”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Szpiczak mnogi

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

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

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

##### Zespoły mielodysplastyczne

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

##### Chłoniak z komórek płaszcz

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

##### Chłoniak grudkowy

Produkt Lenalidomide Sandoz w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem

grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL) (stopnia 1–3a).

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Lenalidomide Sandoz powinien nadzorować lekarz z doświadczeniem w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Uwagi do wszystkich opisanych niżej wskazań:

- Dawkę modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (patrz punkt 4.4).
- Modyfikacje dawki w trakcie leczenia i przy wznowianiu leczenia zalecane są w przypadku wystąpienia małopłytkowości i (lub) neutropenii 3. albo 4. stopnia lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem.
- W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu.
- Jeśli pacjent pominął dawkę produktu leczniczego i od wyznaczonej pory jej przyjęcia upłynęło mniej niż 12 godzin, dawkę tę można przyjąć. Jeśli jednak od wyznaczonej godziny jej przyjęcia upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien przyjmować tej dawki, tylko przyjąć kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze.

### Dawkowanie

#### **Noworozpoznany szpiczak mnogi**

#### Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem stosowany do czasu progresji choroby u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia

Leczenia lenalidomidem nie wolno rozpoczynać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ang. *absolute neutrophil count*, ANC) wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$  i (lub) liczba płytek jest  $<50 \times 10^9/l$ .

#### Zalecana dawka

Zalecaną dawką początkową lenalidomidu jest 25 mg podawanych doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych cykli 28-dniowych. Zalecaną dawką deksametazonu jest 40 mg podawanych doustnie raz na dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. powtarzanych cykli 28-dniowych. Pacjenci mogą przyjmować lenalidomid i deksametazon do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerancji leczenia.

- *Etapy zmniejszania dawki*

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

<sup>a</sup> Dawkę obu produktów można zmniejszać niezależnie.

- *Małopłytkowość*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie do $<25 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu do końca cyklu <sup>a</sup> W następnym cyklu leczenia zmniejszyć dawkę lenalidomidu o jeden poziom

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

- *Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) - neutropenia*

Wartość ANC	Zalecane postępowanie <sup>a</sup>
Pierwsze zmniejszenie do $<0,5 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 1 \times 10^9/l$ , jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $<0,5 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę

<sup>a</sup> Zgodnie z oceną lekarza, jeśli neutropenia jest jedyną oznaką toksyczności przy jakimkolwiek poziomie dawki, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

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

*Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, a następnie lenalidomid i deksametazon podawane do wystąpienia progresji choroby u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia*

*Leczenie początkowe: lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

Leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem nie wolno rozpoczynać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi  $< 1,0 \times 10^9/l$  i (lub) liczba płytek wynosi  $< 50 \times 10^9/l$ .

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg podawanych doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego cyklu w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Bortezomib należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym ( $1,3 \text{ mg/m}^2$  powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w 1., 4., 8. i 11. dniu każdego 21-dniowego cyklu. Dodatkowe informacje na temat dawki, schematu podawania i dostosowywania dawki produktów leczniczych podawanych z lenalidomidem, patrz punkt 5.1 i odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego.

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

*Kontynuacja leczenia: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do wystąpienia progresji*

Należy kontynuować podawanie lenalidomidu w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych cykli 28-dniowych w skojarzeniu z deksametazonem. Leczenie należy kontynuować do czasu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.

- *Etapy zmniejszania dawki*

	Lenalidomid <sup>a</sup>
Dawka początkowa	25 mg
Poziom dawki -1	20 mg
Poziom dawki -2	15 mg
Poziom dawki -3	10 mg
Poziom dawki -4	5 mg
Poziom dawki -5	2,5 mg

<sup>a</sup> Dawkę wszystkich produktów można zmniejszać niezależnie.

- *Małopłytkowość*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie do $<30 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $<30 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę

- *Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) - neutropenia*

Wartość ANC	Zalecane postępowanie <sup>a</sup>
Pierwsze zmniejszenie do $<0,5 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 1 \times 10^9/l$ , jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia	Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $<0,5 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę

<sup>a</sup> Zgodnie z oceną lekarza, jeśli neutropenia jest jedyną oznaką toksyczności przy jakimkolwiek poziomie dawki, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

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

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

*Zalecana dawka*

Zalecaną dawką początkową lenalidomidu jest 10 mg podawanych doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych cykli 28-dniowych przez maksymalnie 9 cykli. Melfalan podaje się w dawce 0,18 mg/kg mc. doustnie w dniach od 1. do 4. powtarzanych cykli 28-dniowych, a prednizon w dawce 2 mg/kg mc. doustnie w dniach od 1. do 4. powtarzanych cykli 28-dniowych. Pacjenci, którzy ukończą 9 cykli lub którzy nie mogą ukończyć leczenia skojarzonego na skutek nietolerancji, otrzymują lenalidomid w monoterapii: 10 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych cykli 28-dniowych podawanych do czasu progresji choroby.

- *Etapy zmniejszania dawki*

	Lenalidomid	Melfalan	Prednizon
Dawka początkowa	10 mg <sup>a</sup>	0,18 mg/kg mc.	2 mg/kg mc.
Poziom dawki -1	7,5 mg	0,14 mg/kg mc.	1 mg/kg mc.
Poziom dawki -2	5 mg	0,10 mg/kg mc.	0,5 mg/kg mc.
Poziom dawki -3	2,5 mg	nie dotyczy	0,25 mg/kg mc.

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

- *Małopłytkowość*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
--------------------	-----------------------

Pierwsze zmniejszenie do $<25 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 25 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu Wznowić leczenie lenalidomidem i melfalanem w dawce z poziomu -1
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $<30 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$	Przerwać podawanie lenalidomidu  Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę

- *Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) - neutropenia*

Wartość ANC	Zalecane postępowanie <sup>a</sup>
Pierwsze zmniejszenie do $<0,5 \times 10^9/l^a$ Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia	Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $<0,5 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę

<sup>a</sup> Zgodnie z oceną lekarza, jeśli neutropenia jest jedyną oznaką toksyczności przy jakimkolwiek poziomie dawki, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

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

Leczenie podtrzymujące lenalidomidem należy rozpoczynać po odpowiednim znormalizowaniu wskaźników hematologicznych po ASCT u pacjentów bez oznak progresji choroby. Leczenia lenalidomidem nie wolno rozpoczynać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) wynosi  $<1,0 \times 10^9/l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $<75 \times 10^9/l$ .

Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę podawanych bez przerwy (w dniach od 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cyklów) aż do progresji choroby lub nietolerancji leczenia. Po 3 cyklach lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeśli jest dobrze tolerowany.

- *Etapy zmniejszania dawki*

	Dawka początkowa (10 mg)	Dawka zwiększona (15 mg) <sup>a</sup>
Poziom dawki -1	5 mg	10 mg
Poziom dawki -2	5 mg (w dniach 1. - 21. co 28 dni)	5 mg
Poziom dawki -3	Nie dotyczy	5 mg (w dniach 1. - 21. co 28 dni)
	Nie stosować dawki mniejszej niż 5 mg (w dniach 1. - 21. co 28 dni)	

<sup>a</sup> Po 3 cyklach lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeśli jest dobrze tolerowany.

- *Małopłytkowość*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie <sup>a</sup>
Zmniejszenie do $<30 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę

Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $<30 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 30 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę
---	---

- *Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) – neutropenia*

Wartość ANC	Zalecane postępowanie <sup>a</sup>
Pierwsze zmniejszenie do $<0,5 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $<0,5 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania, raz na dobę

<sup>a</sup>Zgodnie z oceną lekarza, jeśli neutropenia jest jedyną oznaką toksyczności przy jakimkolwiek poziomie dawki, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

### **Szpiczak mnogi u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia**

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

#### *Zalecana dawka*

Zalecaną dawką początkową lenalidomidu jest 25 mg podawanych doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych cyklów 28-dniowych. Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach od 1. do 4. co 28 dni.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie określić dawkę deksametazonu, biorąc pod uwagę stan pacjenta i status choroby.

- *Etapy zmniejszania dawki*

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

- *Małopłytkowość*

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

- *Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) - neutropenia*

Wartość ANC	Zalecane postępowanie <sup>a</sup>
Pierwsze zmniejszenie do $<0,5 \times 10^9/l^a$	Przerwać leczenie lenalidomidem

Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , jeśli neutropenia jest jedynym obserwowanym objawem toksyczności	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , jeśli występuje zależna od dawki toksyczność hematologiczna inna niż neutropenia	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z poziomu -1 raz na dobę
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -1, -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawki mniejszej niż 5 mg raz na dobę.

<sup>a</sup>Zgodnie z oceną lekarza, jeśli neutropenia jest jedyną oznaką toksyczności przy jakimkolwiek poziomie dawki, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) i utrzymać dawkę lenalidomidu.

### Zespoły mielodysplastyczne (ang. mielodysplastic syndromes, MDS)

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

#### Zalecana dawka

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

#### • Etapy zmniejszania dawki

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

#### • Małopłytkowość

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie do $< 25 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 25 \times 10^9/l - < 50 \times 10^9/l$ przynajmniej dwa razy w ciągu $\geq 7$ dni, lub jeżeli liczba płytek w którymkolwiek momencie ponownie wzrośnie do $\geq 50 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -1, -2 lub -3).

#### • Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) - neutropenia

Wartość ANC	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Wznówić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -1, -2 lub -3).

#### Przerwanie stosowania lenalidomidu

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

### Chłoniak z komórek płaszczka (ang. mantle cell lymphoma, MCL)

#### Zalecana dawka

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1. do 21.

powtarzanych cykli 28-dniowych.

• *Etapy zmniejszania dawki*

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

<sup>1</sup> W krajach, w których dostępny jest produkt w kapsułkach o mocy 2,5 mg.

• *Małopłytkowość*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie do $< 50 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać pełną morfologię krwi co najmniej raz w tygodniu
Powrót do $\geq 60 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -1)
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 50 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać pełną morfologię krwi co najmniej raz w tygodniu
Powrót do $\geq 60 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2, -3, -4 lub -5). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -5.

• *Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) - neutropenia*

Wartość ANC	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie do $< 1 \times 10^9/l$ przez co najmniej 7 dni lub zmniejszenie do $< 1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$ ) lub zmniejszenie do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać pełną morfologię krwi co najmniej raz w tygodniu
Powrót do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -1)
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $< 1 \times 10^9/l$ przez co najmniej 7 dni lub zmniejszeniu do $< 1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$ ) lub zmniejszeniu do $< 0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem
Powrót do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2, -3, -4 lub -5). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -5.

**Chłoniak grudkowy**

Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi  $< 1 \times 10^9/l$  i (lub) liczba płytek krwi wynosi  $< 50 \times 10^9/l$ , chyba że jest to skutkiem nacieczenia szpiku kostnego przez chłoniak.

*Zalecana dawka*

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 20 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Zalecana dawka początkowa rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> pc. dożylnie (*i.v.*) co tydzień w 1. cyklu (dni 1., 8., 15. i 22.) oraz w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu w cyklach od 2. do 5.



• *Etapy zmniejszania dawki*

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

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

• *Małopłytkowość*

Liczba płytek krwi	Zalecane postępowanie
Zmniejszenie do $<50 \times 10^9/l$  Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać pełną morfologię krwi co najmniej raz w tygodniu Wznowić leczenie w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -1)
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $<30 \times 10^9/l$  Powrót do $\geq 50 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać pełną morfologię krwi co najmniej raz w tygodniu Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2 lub -3). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -3.

• *Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) - neutropenia*

Wartość ANC	Zalecane postępowanie <sup>a</sup>
Zmniejszenie do $<1 \times 10^9/l$ przez co najmniej 7 dni lub zmniejszenie do $<1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$ ) lub zmniejszenie do $<0,5 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać pełną morfologię krwi co najmniej raz w tygodniu
Powrót do $\geq 1 \times 10^9/l$	Wznowić leczenie w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -1)
Przy każdym kolejnym zmniejszeniu do $<1 \times 10^9/l$ przez co najmniej 7 dni lub zmniejszenie do $<1 \times 10^9/l$ z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała $\geq 38,5^\circ C$ ) lub zmniejszenie do $<0,5 \times 10^9/l$ Powrót do $\geq 1 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać pełną morfologię krwi co najmniej raz w tygodniu  Wznowić leczenie lenalidomidem w dawce z następnego niższego poziomu dawkowania (poziom dawki -2 lub -3). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -3.

<sup>a</sup>Zgodnie z oceną lekarza, jeśli neutropenia jest jedyną oznaką toksyczności przy jakimkolwiek poziomie dawki, należy dodać G-CSF.

**Chłoniak z komórek płaszczą (MCL) lub chłoniak grudkowy**

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

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

Leczenie lenalidomidem można kontynuować (w dawce podtrzymującej) u pacjentów z TLS laboratoryjnym lub TLS klinicznym stopnia 1. Można też, według uznania lekarza, zmniejszyć dawkę o jeden poziom i kontynuować podawanie lenalidomidu. Należy stosować intensywne nawadnianie

dożylne i odpowiednie leczenie zgodnie z lokalnym standardem postępowania do czasu wyrównania nieprawidłowości elektrolitowych. Może być konieczne leczenie z zastosowaniem rasburykazy w celu złagodzenia hiperurykემii.

Hospitalizacja pacjenta zależy od uznania lekarza.

U pacjentów z TLS klinicznym stopnia 2.–4. należy przerwać leczenie lenalidomidem i wykonywać badania biochemiczne co tydzień lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy stosować intensywne nawadnianie dożylne i odpowiednie leczenie zgodnie z miejscowym standardem postępowania do czasu wyrównania nieprawidłowości elektrolitowych.

Leczenie rasburykazą i hospitalizacja zależą od uznania lekarza. Gdy objawy TLS ulegną złagodzeniu do stopnia 0., można wedle uznania lekarza wznowić leczenie lenalidomidem w następnej niższej dawce (patrz punkt 4.4).

#### *Reakcja typu „tumour flare”*

W zależności od uznania lekarza u pacjentów, u których wystąpiła reakcja typu „tumour flare” 1. lub 2. stopnia, lenalidomid można nadal stosować bez przerw i zmiany dawkowania. Podobnie w zależności od uznania lekarza można stosować leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), leczenie kortykosteroidami o ograniczonym czasie i (lub) leczenie opioidowymi lekami przeciwbólowymi. U pacjentów z reakcją typu „tumour flare” 3. lub 4. stopnia należy przerwać leczenie lenalidomidem i rozpocząć leczenie z zastosowaniem NLPZ, kortykosteroidów i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Gdy objawy „tumour flare” ulegną złagodzeniu do  $\leq 1$ . stopnia, należy wznowić leczenie lenalidomidem w tej samej dawce do końca cyklu. Pacjentów można leczyć objawowo zgodnie z wytycznymi dla leczenia reakcji typu „tumour flare” 1. i 2. stopnia (patrz punkt 4.4).

#### Wszystkie wskazania

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

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Dzieci i młodzież*

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

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

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

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

Stan pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych należy dokładnie ocenić przed podjęciem decyzji o leczeniu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem dawką początkową deksametazonu jest 20 mg raz na dobę podawanych w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu.

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

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

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

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

- *Zespoły mielodysplastyczne*  
U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczonych lenalidomidem nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku powyżej 65 lat, a pacjentami młodszymi.

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

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

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Lenalidomid jest wydalany głównie przez nerki; u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek większego stopnia zaburzona jest tolerancja leczenia (patrz punkt 4.4). U tych pacjentów należy zachować ostrożność i kontrolować czynność nerek.

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi, chłoniakiem z komórek płaszczka lub chłoniakiem grudkowym i łagodnymi zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna.

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek albo ze schyłkową chorobą nerek zaleca się niżej przedstawione modyfikacje dawki początkowej oraz dawki stosowanej w trakcie leczenia.

Nie ma doświadczenia z badań III fazy u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min, konieczne dializy).

- *Szpiczak mnogi*

<b>Czynność nerek (Clkr)</b>	<b>Modyfikacja dawki</b>
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ( $30 \leq \text{Clkr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg raz na dobę <sup>1</sup>
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (Clkr <30 ml/min, bez konieczności dializy)	7,5 mg raz na dobę <sup>2</sup> 15 mg co drugi dzień
Schyłkowa choroba nerek (Clkr <30 ml/min, konieczne dializy)	5 mg raz na dobę. W dniu dializy dawkę należy podać po zakończeniu sesji dializy.

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

<sup>2</sup> W krajach, gdzie dostępne są kapsułki o mocy 7,5 mg.

• *Zespoły mielodysplastyczne*

<b>Czynność nerek (Clkr)</b>	<b>Modyfikacja dawki</b>	
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ( $30 \leq \text{Clkr} < 50 \text{ ml/min}$ )	Dawka początkowa	5 mg raz na dobę (w dniach 1. do 21. powtarzanych cykli 28-dniowych)
	Poziom dawki -1*	2.5 mg raz na dobę (w dniach 1. do 28. powtarzanych cykli 28-dniowych)
	Dose level -2*	2.5 mg co drugi dzień (w dniach 1. do 28. powtarzanych cykli 28-dniowych)
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (Clkr <30 ml/min, bez konieczności dializy)	Dawka początkowa	2.5 mg raz na dobę (w dniach 1 do 21 powtarzanych cykli 28-dniowych)
	Poziom dawki -1*	2.5 mg co drugi dzień (w dniach 1. do 28. powtarzanych cykli 28-dniowych)
	Poziom dawki -2*	2.5 mg dwa razy w tygodniu (w dniach 1 do 21 powtarzanych cykli 28-dniowych)
Schyłkowa choroba nerek (Clkr <30 ml/min, konieczne dializy)  W dniach dializowania, dawkę należy podawać po dializie.	Dawka początkowa	2.5 mg raz na dobę (w dniach 1 do 21. powtarzanych cykli 28-dniowych)
	Poziom dawki -1*	2.5 mg co drugi dzień (w dniach 1. do 28. powtarzanych cykli 28-dniowych)
	Poziom dawki -2*	2.5 mg dwa razy w tygodniu (w dniach 1 do 28. powtarzanych cykli 28-dniowych)

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

• *Chłoniak z komórek płaszczka*

<b>Czynność nerek (Clkr)</b>	<b>Modyfikacja dawki</b> (w dniach od 1. do 21. powtarzanych cykli 28-dniowych)
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ( $30 \leq \text{Clkr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg raz na dobę <sup>1</sup>
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (Clkr <30 ml/min, bez konieczności dializy)	7.5 mg raz na dobę <sup>2</sup> 15 mg co drugi dzień
Schyłkowa choroba nerek (Clkr <30 ml/min, konieczne dializy)	5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie.

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

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

• *Chłoniak grudkowy*

<b>Czynność nerek (Clkr)</b>	<b>Modyfikacja dawki</b> (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli)
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek ( $30 \leq \text{Clkr} < 60$ ml/min)	10 mg raz na dobę <sup>1,2</sup>
Ciężkie zaburzenia czynności nerek (Clkr <30 ml/min, bez konieczności dializy)	Brak danych <sup>3</sup>
Schyłkowa choroba nerek (Clkr <30 ml/min, konieczne dializy)	Brak danych <sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ESRD wykluczano z udziału w badaniu.

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

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

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

Sposób stosowania

Podanie doustne.

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

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

### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancją czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Cięża.
- Stosowanie u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są wszystkie warunki Programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

**Jeśli lenalidomid jest podawany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych.**

Ostrzeżenie dotyczące ciąży

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

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

#### Kryteria dla kobiet, które nie mogą zajść w ciążę

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

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

#### Poradnictwo

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

- pacjentka rozumie spodziewane ryzyko teratogennego działania na płód;
- pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia;
- nawet jeśli pacjentka w wieku rozrodczym nie miesiączkuje, musi przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji;
- pacjentka jest w stanie stosować się do wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji;
- pacjentka została poinformowana i rozumie możliwe następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji z lekarzem w przypadku ryzyka zajścia w ciążę;
- pacjentka rozumie konieczność rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu lenalidomidu z apteki i uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego;
- pacjentka rozumie konieczność i zgadza się na wykonywanie testu ciążowego co najmniej co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów;
- pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i konieczność podjęcia niezbędnych środków ostrożności związanych ze stosowaniem lenalidomidu.

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

- pacjent rozumie spodziewane ryzyko teratogennego działania na płód, jeśli współżyje z kobietą w ciąży lub z kobietą, która może zajść w ciążę
- pacjent rozumie konieczność stosowania prezerwatyw w czasie leczenia i przez co najmniej 7 dni po przerwaniu lub zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje skutecznej antykoncepcji (nawet jeśli mężczyzna miał wykonaną wazektomię)
- pacjent rozumie, że jeśli jego partnerka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania przez pacjenta produktu Lenalidomide Sandoz lub wkrótce po zakończeniu jego stosowania, powinien poinformować o tym lekarza prowadzącego i zalecane jest skierowanie partnerki do lekarza specjalizującego się lub posiadającego doświadczenie w teratologii w celu dokonania oceny i udzielenia porady.

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

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

#### Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez co najmniej 4

tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem, nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, chyba że pacjentka zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej, potwierdzanej co miesiąc abstynencji seksualnej. Jeśli pacjentka nie stosuje skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika służby zdrowia po poradę dotyczącą zapobiegania ciąży w celu umożliwienia wdrożenia antykoncepcji.

Poniższe metody mogą stanowić przykłady odpowiedniej antykoncepcji:

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

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

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

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

#### Testy ciążowe

Zgodnie a lokalną praktyką, u kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest wykonanie pod nadzorem lekarza testów ciążowych o minimalnej czułości 25 mIU/ml, jak opisano niżej. Wymóg ten obejmuje również kobiety w wieku rozrodczym, które zachowują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. Najlepiej, jeśli test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku z apteki odbywa się w tym samym dniu. Lenalidomid powinien zostać wydany kobiecie w wieku rozrodczym w ciągu 7 dni od jego przepisania.

#### *Przed rozpoczęciem leczenia*

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

#### *Obserwacja i zakończenie leczenia*

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

#### Dodatkowe środki ostrożności

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego produktu leczniczego innej osobie

oraz aby zwrócili wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia, w celu bezpiecznego ich usunięcia.

Podczas leczenia lenalidomidem i przez co najmniej 7 dni po zakończeniu leczenia pacjent nie może oddawać krwi.

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

#### Materiały edukacyjne, ograniczenia dotyczące przepisywania i wydawania leku

W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu przekazuje fachowemu personelowi medycznemu materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące spodziewanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia oraz wskazówki na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Lekarz przepisujący lenalidomid musi poinformować pacjentki i pacjentów o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym i o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w Programie zapobiegania ciąży oraz przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, kartę pacjenta i (lub) równoważne narzędzie, zgodne z wdrożonym krajowym systemem kart pacjentów. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji został wprowadzony w porozumieniu z odpowiednimi władzami krajowymi. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmuje stosowanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania szczegółowych danych związanych ze wskazaniem, mający na celu dokładne monitorowanie zastosowania produktu leczniczego niezgodnie ze wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej wystawienie recepty i wydanie produktu leczniczego powinno mieć miejsce w tym samym dniu. Wydanie produktu leczniczego kobietom w wieku rozrodczym powinno nastąpić w ciągu 7 dni od wystawienia recepty, po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego wykonanego pod nadzorem medycznym.

Kobietom w wieku rozrodczym można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach (patrz punkt 4.2), zaś wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia.

#### Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Zawał mięśnia sercowego*

U pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano zawał mięśnia sercowego, zwłaszcza u pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia skojarzonego lenalidomidem i deksametazonem. Należy uważnie monitorować pacjentów ze znanymi czynnikami ryzyka, w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy, i podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich możliwych do modyfikacji czynników ryzyka (tj. palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia).

##### *Epizody zakrzepowo-zatorowe żył i tętnic*

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

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

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego i epizodów naczyniowo-mózgowych). W mniejszym stopniu ryzyko to dotyczy leczenia skojarzonego



lenalidomidem z melfalanem i prednizonem. Ryzyko choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic jest mniejsze u pacjentów otrzymujących lenalidomid w monoterapii niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w leczeniu skojarzonym.

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

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

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

#### *Nadciśnienie płucne*

U pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie nadciśnienia płucnego, w tym przypadki prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia lenalidomidem należy badać pacjentów w kierunku występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej układu krążenia i układu oddechowego.

#### *Neutropenia i małopłytkowość*

Do głównych działań toksycznych ograniczającymi dawkę lenalidomidu należą neutropenia i małopłytkowość. Kontrolę cytopenii (pełna morfologia krwi, w tym oznaczenie liczby krwinek białych z rozmazem, liczby płytek krwi, stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu) należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwszych 8 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka schemat badań kontrolnych jest następujący: co 2 tygodnie w 3. i 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. U pacjentów z chłoniakiem grudkowym badania kontrolne należy przeprowadzać co tydzień przez pierwsze 3 tygodnie cyklu 1. (28 dni), co 2 tygodnie od 2. do 4. cyklu, a następnie na początku każdego cyklu. Może być konieczne przerwanie podawania produktu leczniczego i (lub) zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

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

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

Działania niepożądane zgłoszone w badaniu CALGB 100104 obejmowały zdarzenia po zastosowaniu dużej dawki melfalanu i po ASCT (HDM/ASCT) oraz zdarzenia z okresu leczenia podtrzymującego.

Druga analiza wykazała zdarzenia, które wystąpiły po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu IFM 2005-02 obejmowały wyłącznie okres leczenia podtrzymującego.

Ogólnie, wśród pacjentów z NDMM po ASCT neutropenię 4. stopnia obserwowano częściej w grupach otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym niż w grupach otrzymujących placebo w ramach dwóch badań oceniających leczenie podtrzymujące lenalidomidem (odpowiednio, 32,1% vs. 26,7% [16,1% vs. 1,8% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 16,4% vs. 0,7% w badaniu IFM 2005-02). Wywołane przez leczenie lenalidomidem i prowadzące do jego przerwania działania niepożądane związane z neutropenią zgłaszano odpowiednio u 2,2% pacjentów w badaniu CALGB 100104 i u 2,4% pacjentów w badaniu IFM 2005-02. Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia zgłaszano w obu badaniach z taką samą częstością w grupach otrzymujących podtrzymujące leczenie lenalidomidem i w grupach placebo (odpowiednio, 0,4% vs. 0,5% [0,4% vs. 0,5% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 0,3% vs. 0% w badaniu IFM 2005-02). Pacjentów należy poinformować o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączki; konieczne może być przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

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

- *Noworozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

W badaniu SWOG S0777 neutropenię 4. stopnia obserwowano rzadziej w grupie otrzymującej lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (schemat RVd) niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 2,7% vs. 5,9%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej schemat RVd i grupie otrzymującej schemat Rd (odpowiednio 0,0% vs. 0,4%). Pacjentów należy poinformować, aby niezwłocznie zgłaszali epizody gorączki; konieczne może być przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2).

Małopłytkowość 3. lub 4. stopnia obserwowano częściej w grupie otrzymującej schemat RVd niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 17,2% vs. 9,4%).

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

Po zastosowaniu skojarzonego leczenia lenalidomidem z deksametazonem rzadziej niż po zastosowaniu terapii porównawczej obserwowano neutropenię 4. stopnia (8,5% w grupach Rd [leczenie ciągłe] i Rd18 [leczenie w 18 czterotygodniowych cyklach] w porównaniu z 15% w grupie otrzymującej melfalan, prednizonem i talidomid, patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z podobną częstością, jak w grupie porównawczej (0,6% u pacjentów z grup Rd i Rd18 leczonych lenalidomidem z deksametazonem i 0,7% w grupie otrzymującej melfalan, prednizon i talidomid, patrz punkt 4.8).

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

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

W badaniach klinicznych u pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem wiąże się z częstszym występowaniem neutropenii 4. stopnia (34,1% w grupie otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid z kontynuacją

lenalidomidem [MPR+R] oraz otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid z kontynuacją placebo [MPR+p] w porównaniu z 7,8% w grupie MPp+p; patrz punkt 4.8). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (1,7% w grupie MPR+R/MPR+p w porównaniu z 0,0% w grupie MPp+p; patrz punkt 4.8).

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

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

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

- *Zespoły mielodysplastyczne*

U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) leczenie lenalidomidem częściej występuje neutropenia i małopłytkowość 3. i 4. stopnia niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.8).

- *Chłoniak z komórek płaszczka*

Leczenie lenalidomidem pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka wiąże się z częstszym występowaniem neutropenii 3. i 4. stopnia w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej (patrz punkt 4.8).

- *Chłoniak grudkowy*

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

#### *Zaburzenia czynności tarczycy*

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

#### *Neuropatia obwodowa*

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, który może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. Nie obserwowano zwiększonej częstości neuropatii obwodowej podczas stosowania lenalidomidu w połączeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, stosowania lenalidomidu w monoterapii lub długotrwałego stosowania lenalidomidu w leczeniu pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim.

Stosowanie lenalidomidu w skojarzeniu z dożylnie podawanym bortezomibem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim wiąże z większą częstością występowania neuropatii obwodowej. Częstość występowania była niższa, gdy bortezomib podawano podskórnie. Dodatkowe informacje, patrz punkt 4.8 i ChPL bortezomibu.

#### *Reakcja typu „tumour flare” i zespół rozpadu guza*

Lenalidomid ma działanie przeciwnowotworowe, dlatego możliwe jest wystąpienie powikłań w postaci zespołu rozpadu guza (ang. tumour lysis syndrome, TLS). Odnotowano przypadki TLS i reakcje typu „tumour flare” (ang. TFR - Tumour Flare Reaction), w tym przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). Ryzyko TLS i TFR dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie lenalidomidu u tych pacjentów, a także uważnie ich kontrolować, zwłaszcza podczas 1. cyklu lub w trakcie zwiększania dawki, i podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności.

- *Chłoniak z komórek płaszczka*

Zaleca się ściśle monitorowanie i ocenę w kierunku TFR. W grupie ryzyka TFR mogą być pacjenci z wysokim wskaźnikiem prognostycznym dla chłoniaka z komórek płaszczka (ang. Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index, MIPI) w momencie rozpoznania lub masywną chorobą (co najmniej jedna zmiana o największym wymiarze  $\geq 7$  cm) przed rozpoczęciem leczenia. Reakcja typu „tumour flare” może naśladować progresję choroby. U pacjentów w badaniu MCL-002 i MCL-001, u których wystąpiła TFR 1. i 2. stopnia, objawy TFR kontrolowano podawaniem kortykosteroidów, NLPZ i (lub) opioidowych leków przeciwbólowych. Decyzję o rozpoczęciu terapii TFR należy podjąć po dokonaniu szczegółowej oceny klinicznej każdego pacjenta (patrz punkty 4.2 i 4.8).

- *Chłoniak grudkowy*

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

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

#### *Rozmiar guza*

- *Chłoniak z komórek płaszczka*

Nie zaleca się stosowania lenalidomidu u pacjentów z dużym rozmiarem guza, jeśli możliwe jest zastosowanie innych schematów leczenia.

#### *Wczesny zgon*

W badaniu MCL-002 wystąpiło znaczące, ogólne zwiększenie liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza przed rozpoczęciem leczenia występuje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu (16/81 [20%] wczesnych zgonów w grupie otrzymującej lenalidomid i 2/28 [7%] wczesnych zgonów w grupie kontrolnej). W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (40%) i 6/28 (21%) (patrz punkt 5.1).

#### *Działania niepożądane*

W badaniu MCL-002 leczenie przerwano w trakcie 1. cyklu u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu z 1/28 (4%) pacjentów z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia w trakcie cyklu 1. u otrzymujących lenalidomid pacjentów z dużym rozmiarem guza były działania niepożądane (7/11 [64%]).

Z tego względu u pacjentów tych należy uważnie kontrolować, czy nie występują działania niepożądane (patrz punkt 4.8), w tym objawy przedmiotowe reakcji typu „tumour flare” (TFR). Informacje dotyczące dostosowania dawki w przypadku TFR, patrz punkt 4.2. Duży rozmiar guza definiowano jako co najmniej jedną zmianę o średnicy  $\geq 5$  cm lub 3 zmiany o średnicy  $\geq 3$  cm.

#### *Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne*

U pacjentów leczonych lenalidomidem zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej i ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN i DRESS (patrz punkt 4.8). Lekarze przepisujący lenalidomid powinni poinformować pacjentów

o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych reakcji oraz zalecić natychmiastowe zwrócenie się o pomoc medyczną w razie wystąpienia tych objawów. Jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy, reakcja anafilaktyczna, wysypka złuszcząca lub pęcherzowa albo istnieje podejrzenie SJS, TEN lub DRESS, należy zakończyć stosowanie lenalidomidu. Nie należy wznowiać leczenia po ustąpieniu tych reakcji. Przerwanie lub zakończenie leczenia należy rozważyć w razie wystąpienia innych postaci reakcji skórnej, zależnie od ich nasilenia. Ścisłej obserwacji należy poddać pacjentów, u których uprzednio występowały reakcje alergiczne w trakcie leczenia talidomidem, ze względu na odnotowane w literaturze przypadki wystąpienia reakcji krzyżowej pomiędzy lenalidomidem i talidomidem. Pacjenci, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka w związku z leczeniem talidomidem, nie powinni otrzymywać lenalidomidu.

#### *Drugie pierwotne nowotwory*

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

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

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

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

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

U pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem, częstość hematologicznych SPM wynosiła 0,00-0,16 na 100 osobolat, a częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 0,21-1,04 na 100 osobolat.

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

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

Przed rozpoczęciem stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po leczeniu z zastosowaniem dużych dawek melfalanu i ASCT należy uwzględnić ryzyko wystąpienia

hematologicznego SPM. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie oceniać z wykorzystaniem standardowych metod przesiewowych stosowanych w onkologii, czy u pacjentów nie występują drugie pierwotne nowotwory oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami.

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

##### • *Kariotyp*

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

Ze względu na powyższe, nieznanym jest stosunek korzyści do ryzyka dla lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi związanymi z delecją 5q oraz złożonymi nieprawidłowościami cytogenetycznymi.

##### • *Status genu TP53*

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

#### *Progresja do innych nowotworów u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka*

W przypadku chłoniaka z komórek płaszczka istnieje zidentyfikowane ryzyko rozwoju AML, nowotworów z komórek typu B i nieczerniakowego raka skóry.

#### *Drugie nowotwory pierwotne w przebiegu chłoniaka grudkowego*

W badaniu z udziałem pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie indolentnym chłoniakiem nieziarnicznym (ang. indolent non-Hodgkin lymphoma, iNHL), w którym uczestniczyli także pacjenci z chłoniakiem grudkowym, nie zaobserwowano podwyższonego ryzyka SPM w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomidu z rytuksymabem w porównaniu z grupą otrzymującą schemat placebo z rytuksymabem. Hematologiczne SPM w postaci ostrej białaczki szpikowej (ang. AML – acute myeloid leukaemia) wystąpiły z częstością 0,29 na 100 osobolat w grupie otrzymującej skojarzenie lenalidomidu z rytuksymabem i 0,29 na 100 osobolat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo z rytuksymabem. Częstość występowania hematologicznych i litych SPM (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry) wynosiła 0,87 na 100 osobolat w grupie otrzymującej skojarzenie lenalidomidu z rytuksymabem i 1,17 na 100 osobolat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo z rytuksymabem, przy czym mediana czasu obserwacji wynosiła 30,59 miesiąca (zakres: 0,6–50,9 miesiąca).

Przypadki nieczerniakowego raka skóry stanowią stwierdzone zagrożenie i obejmują przypadki raka płaskonabłonkowego skóry lub raka podstawnokomórkowego skóry.

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów otrzymujących lenalidomid w leczeniu skojarzonym zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym śmiertelne): ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczno-cholestatyczne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej, polekowej hepatotoksyczności pozostaje nieznan, jednak w niektórych przypadkach czynnikami ryzyka mogą być: wcześniejsze wirusowe zapalenie wątroby, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem leczenia i terapia antybiotykowa.

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

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

#### *Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii*

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

#### *Reaktywacja zakażenia wirusowego*

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

Niektóre przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego zakończyły się zgonem.

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

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

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

#### *Postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa*

W związku ze stosowaniem lenalidomidu notowano występowanie postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (ang. progressive multifocal leukoencephalopathy, PML), włącznie z przypadkami zakończonymi zgonem. PML zgłaszano od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia

lenalidomidem. Zgłoszenia dotyczyły na ogół pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie deksametazon lub poddawani byli wcześniej chemioterapii o działaniu immunosupresyjnym. Należy regularnie monitorować stan pacjentów i uwzględniać możliwość PML w diagnostyce różnicowej w przypadku wystąpienia u nich nowych bądź zaostrzenia istniejących objawów neurologicznych albo przedmiotowych lub podmiotowych objawów dotyczących procesów poznawczych lub zachowania. Pacjentom należy również doradzić poinformowanie partnera lub opiekuna o otrzymywanym leczeniu, gdyż mogą oni zauważyć objawy, których pacjent sobie nie uświadamia.

Ocena PML powinna opierać się na wynikach badania neurologicznego, badania mózgu rezonansem magnetycznym i badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC (JCV) z wykorzystaniem reakcji PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) lub biopsji mózgu z badaniem obecności JCV w biopsji mózgu. Ujemny wynik badania JCV techniką PCR nie wyklucza istnienia postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej. Jeśli nie można ustalić alternatywnego rozpoznania, wskazana może być dodatkowa obserwacja i ocena.

U pacjentów z podejrzeniem PML konieczne jest wstrzymanie podawania lenalidomidu do czasu wykluczenia takiego rozpoznania. Jeśli jednak zostanie ono potwierdzone, stosowanie lenalidomidu należy definitywnie przerwać.

#### • *Pacjenci z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim*

Częstość przypadków nietolerancji (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, ciężkie działania niepożądane, przerwanie leczenia) była większa wśród pacjentów w wieku >75 lat, ze szpiczakiem III stopnia (według międzynarodowego systemu stopniowania, ISS), sprawnością w skali ECOG  $\geq 2$  lub klirensem kreatyniny <60 ml/min, otrzymujących lenalidomid w terapii skojarzonej. U pacjentów należy uważnie ocenić zdolność do tolerancji lenalidomidu w terapii skojarzonej, biorąc pod uwagę wiek, III stopień zaawansowania szpiczaka, sprawność w skali ECOG  $\geq 2$  lub klirens kreatyniny <60 ml/min (patrz punkty 4.2 i 4.8).

#### *Zaćma*

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

#### *Lenalidomide Sandoz zawiera laktozę i sól*

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

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w kapsułce twardej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

#### Doustne środki antykoncepcyjne

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

#### Warfaryna

Jednoczesne wielokrotne podawanie lenalidomidu w dawce 10 mg nie wpływało na farmakokinetykę



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

#### Digoksylna

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

#### Statyny

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

#### Deksametazon

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

#### Interakcje z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)

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

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

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

#### Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

U ludzi lenalidomid w trakcie leczenia jest obecny w nasieniu w skrajnie małym stężeniu i staje się tam niewykrywalny po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie (patrz punkt 5.2). Dla zachowania ostrożności i po uwzględnieniu szczególnych grup pacjentów z wydłużonym czasem eliminacji (np. w zaburzeniach czynności nerek), wszyscy pacjenci płci męskiej przyjmujący lenalidomid powinni stosować prezerwatywy w czasie leczenia, podczas przerwy w podawaniu leku i przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia, jeśli partnerka jest w ciąży lub może zajść w ciążę i nie stosuje antykoncepcji.

#### Ciąża

Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, powodującą ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małych wady rozwojowe podobne do opisywanych po zastosowaniu talidomidu (patrz punkt 5.3). Ponieważ możliwe jest teratogenne działanie lenalidomidu, jego stosowanie w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

### Karmienie piersią

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

### Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

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

*Noworozpoznany szpiczak mnogi: niekwalifikujący się do przeszczepienia pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Działaniami niepożądanymi, które w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 i MM-010) występowały częściej po podaniu lenalidomidu z deksametazonem niż po podaniu placebo z deksametazonem, były: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), małopłytkowość (21,5%) i wysypka (21,2%).

*Zespoły mielodysplastyczne*

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu określono na podstawie danych łącznie od 286 pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, uczestniczących w jednym badaniu II fazy i jednym badaniu III fazy (patrz punkt 5.1). W badaniu II fazy wszystkich 148 pacjentów otrzymywało lenalidomid. W podwójnie zaślepionej części badania III fazy 69 pacjentów otrzymywało lenalidomid w dawce 5 mg, 69 pacjentów lenalidomid w dawce 10 mg, a 67 pacjentów placebo.

Większość działań niepożądanych występowała podczas pierwszych 16 tygodni leczenia lenalidomidem.

Ciężkie działania niepożądane, to m.in.:

- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) (patrz punkt 4.4)
- neutropenia 3. lub 4. stopnia, gorączka neutropeniczna oraz małopłytkowość 3. lub 4. stopnia (patrz punkt 4.4).

Najczęściej obserwowanymi w badaniu III fazy działaniami niepożądanymi, które występowały częściej w grupach otrzymujących lenalidomid niż w grupie kontrolnej, były: neutropenia (76,8%), małopłytkowość (46,4%), biegunka (34,8%), zaparcie (19,6%), nudności (19,6%), świąd (25,4%), wysypka (18,1%), zmęczenie (18,1%) i skurcze mięśni (16,7%).

#### *Chłoniak z komórek płaszczka*

Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka określono na podstawie danych od 254 pacjentów biorących udział w randomizowanym, kontrolowanym badaniu II fazy MCL-002 (patrz punkt 5.1).

Ponadto do tabeli 3 włączono działania niepożądane z uzupełniającego badania MCL-001.

Ciężkimi działaniami niepożądanymi, które w badaniu MCL-002 obserwowano częściej (różnica  $\geq 2$  punktów procentowych) w grupie otrzymującej lenalidomid niż w grupie kontrolnej, były:

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

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

W badaniu MCL-002 stwierdzono widoczne, ogólne zwiększenie liczby wczesnych zgonów (w ciągu 20 tygodni). U pacjentów z dużym rozmiarem guza przed rozpoczęciem leczenia istnieje zwiększone ryzyko wczesnego zgonu; odnotowano 16/81 (20%) wczesnych zgonów u pacjentów otrzymujących lenalidomid i 2/28 (7%) wczesnych zgonów w grupie kontrolnej. W ciągu 52 tygodni wartości te wynosiły odpowiednio 32/81 (39,5%) oraz 6/28 (21%) (patrz punkt 5.1).

W trakcie 1. cyklu przerwano leczenie u 11/81 (14%) pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid i u 1/28 (4%) pacjenta z grupy kontrolnej. Głównym powodem przerwania leczenia w 1. cyklu u pacjentów z dużym rozmiarem guza w grupie otrzymującej lenalidomid były działania niepożądane (7/11 [64%]). Duży rozmiar guza zdefiniowano jako co najmniej jedną zmianę o średnicy  $\geq 5$  cm lub 3 zmiany o średnicy  $\geq 3$  cm.

#### *Chłoniak grudkowy*

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

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

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

W badaniu NHL-007 do działań niepożądanych obserwowanych częściej w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomidu z rytuksymabem niż w grupie otrzymującej schemat

placebo z rytuksymabem (z różnicą częstości między grupami wynoszącą co najmniej 2%) należały: neutropenia (58,2%), biegunka (30,8%), leukopenia (28,8%), zaparcie (21,9%), kaszel (21,9%) i zmęczenie (21,9%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

#### *Tabelaryczne podsumowanie działań, które wystąpiły podczas monoterapii szpiczaka mnogiego*

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

**Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym**

<b>Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia</b>	<b>Wszystkie działania niepożądane / częstość</b>	<b>Działania niepożądane stopnia 3.-4. / częstość</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<p><u>Bardzo często</u> Zapalenia płuc<sup>◊,a</sup>, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie z neutropenią, zapalenie oskrzeli<sup>◊</sup>, grypa<sup>◊</sup>, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit<sup>◊</sup>, zapalenie zatok, zapalenie nosa i gardła, zapalenie błony śluzowej nosa</p> <p><u>Często</u> Zakażenie<sup>◊</sup>, zakażenie dróg moczowych<sup>◊,*</sup>, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc<sup>◊</sup></p>	<p><u>Bardzo często</u> Zapalenia płuc<sup>◊,a</sup>, zakażenie z neutropenią</p> <p><u>Często</u> Posocznica<sup>◊,b</sup>, bakteremia, zakażenie płuc<sup>◊</sup>, bakteryjne zakażenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli<sup>◊</sup>, grypa<sup>◊</sup>, zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit<sup>◊</sup>, półpasiec<sup>◊</sup>, zakażenie<sup>◊</sup></p>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	<p><u>Często</u> Zespół mielodysplastyczny<sup>◊,*</sup></p>	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<p><u>Bardzo często</u> Neutropenia<sup>^,◊</sup>, gorączka neutropeniczna<sup>^,◊</sup>, małopłytkowość<sup>^,◊</sup>, niedokrwistość, leukopenia<sup>◊</sup>, limfopenia</p>	<p><u>Bardzo często</u> Neutropenia<sup>^,◊</sup>, gorączka neutropeniczna<sup>^,◊</sup>, małopłytkowość<sup>^,◊</sup>, niedokrwistość, leukopenia<sup>◊</sup>, limfopenia</p> <p><u>Często</u> Pancytopenia<sup>◊</sup></p>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<p><u>Bardzo często</u> Hipokaliemia</p>	<p><u>Często</u> Hipokaliemia, odwodnienie</p>

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<u>Bardzo często</u> Parestezje  <u>Często</u> Neuropatia obwodowa <sup>c</sup>	<u>Często</u> Ból głowy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<u>Często</u> Zatorowość płucna <sup>o,*</sup>	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich <sup>^,o,d</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<u>Bardzo często</u> Kaszel  <u>Często</u> Duszność <sup>o</sup> , katar	<u>Często</u> Duszność <sup>o</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<u>Bardzo często</u> Biegunka, zaparcie, ból brzucha, nudności  <u>Często</u> Wymioty, ból w nadbrzuszu	<u>Często</u> Biegunka, wymioty, nudności
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	<u>Bardzo często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<u>Bardzo często</u> Wysypka, suchość skóry	<u>Często</u> Wysypka, świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<u>Bardzo często</u> Skurcze mięśni  <u>Często</u> Ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia, gorączka	<u>Często</u> Zmęczenie, astenia

<sup>o</sup> Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w trakcie badań klinicznych u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych

\* Dotyczy tylko ciężkich polekowych działań niepożądanych.

<sup>^</sup> Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” w punkcie 4.8

<sup>a</sup> Złożony termin „zapalenie płuc” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie płuc płatowe, zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez *Klebsiella pneumoniae*, zapalenie płuc wywołane przez *Legionella pneumophila*, mykoplazmowe zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, paciorkowcowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, zaburzenia dotyczące płuc, zapalenie płuc

<sup>b</sup> Złożony termin „posocznica” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): posocznica bakteryjna, posocznica pneumokokowa, wstrząs septyczny, posocznica gronkowcowa

<sup>c</sup> Złożony termin „neuropatia obwodowa” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, polineuropatia.

<sup>d</sup> Złożony termin „zakrzepica żył głębokich” obejmuje następujące terminy (poziom Preferred Terms): zakrzepica żył głębokich, zakrzepica, zakrzepica żylna.

#### *Tabelaryczne podsumowanie działań, które wystąpiły podczas skojarzonego leczenia szpiczaka mnogiego*

W poniższej tabeli przedstawiono dane zebrane podczas badań u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących leczenie skojarzone. Danych nie korygowano względem dłuższego czasu trwania leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid, kontynuowanego do wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupami otrzymującymi leki porównawcze w głównych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego (patrz punkt 5.1).

**Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem**

Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia	Wszystkie działania niepożądane / częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / częstość
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<p><u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc<sup>◊,◊◊</sup>, zakażenie górnych dróg oddechowych<sup>◊</sup>, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne)<sup>◊</sup>, zapalenie nosa i gardła, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli<sup>◊</sup>, zapalenie błony śluzowej nosa</p> <p><u>Często</u> Posocznica<sup>◊,◊◊</sup>, zakażenie płuc<sup>◊◊</sup>, zakażenie dróg moczowych<sup>◊◊</sup>, zapalenie zatok<sup>◊</sup></p>	<p><u>Często</u> Zapalenie płuc<sup>◊,◊◊</sup>, zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne)<sup>◊</sup>, zapalenie tkanki łącznej<sup>◊</sup>, posocznica<sup>◊,◊◊</sup>, zakażenie płuc<sup>◊◊</sup>, zapalenie oskrzeli<sup>◊</sup>, zakażenie dróg oddechowych<sup>◊◊</sup>, zakażenie dróg moczowych<sup>◊◊</sup>, zakażenie zapalenie jelita grubego i okrężnicy</p>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	<p><u>Niezbyt często</u> Rak podstawnokomórkowy<sup>^,◊</sup>, rak kolczystokomórkowy skóry<sup>^,◊,*</sup></p>	<p><u>Często</u> Ostra białaczka szpikowa<sup>◊</sup>, zespół mielodysplastyczny<sup>◊</sup>, rak kolczystokomórkowy skóry<sup>^,◊,**</sup></p> <p><u>Niezbyt często</u> Ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T<sup>◊</sup>, rak podstawnokomórkowy<sup>^,◊</sup>, zespół rozpadu guza</p>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<p><u>Bardzo często</u> Neutropenia<sup>^,◊,◊◊</sup>, małopłytkowość<sup>^,◊,◊◊</sup>, niedokrwistość<sup>◊</sup>, zaburzenia krwotoczne<sup>^</sup>, leukopenia, limfopenia</p> <p><u>Często</u> Gorączka neutropeniczna<sup>^,◊</sup>, pancytopenia<sup>◊</sup></p> <p><u>Niezbyt często</u> Hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna</p>	<p><u>Bardzo często</u> Neutropenia<sup>^,◊,◊◊</sup>, małopłytkowość<sup>^,◊,◊◊</sup>, niedokrwistość<sup>◊</sup>, leukopenia, limfopenia</p> <p><u>Często</u> Gorączka neutropeniczna<sup>^,◊</sup>, pancytopenia<sup>◊</sup>, niedokrwistość hemolityczna</p> <p><u>Niezbyt często</u> Nadkrzepliwość, koagulopatia</p>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	<p><u>Niezbyt często</u> Nadwrażliwość<sup>^</sup></p>	
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	<p><u>Często</u> Niedoczynność tarczycy</p>	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<p><u>Bardzo często</u> Hipokaliemia<sup>◊,◊◊</sup>, hiperglikemia, hipoglikemia,</p>	<p><u>Często</u> Hipokaliemia<sup>◊,◊◊</sup>, hiperglikemia, odwodnienie,</p>

	hipokalcemia <sup>◊</sup> , hiponatremia <sup>◊</sup> , odwodnienie <sup>◊◊</sup> , zmniejszenie apetytu <sup>◊◊</sup> , zmniejszenia masy ciała  <u>Często</u> Hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia <sup>+</sup>	hipokalcemia <sup>◊</sup> , cukrzyca <sup>◊</sup> , hipofosfatemia, hiponatremia <sup>◊</sup> , hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie <sup>◊◊</sup> , zmniejszenie apetytu <sup>◊◊</sup> , zmniejszenia masy ciała
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<u>Bardzo często</u> Depresja, bezsenność  <u>Niezbyt często</u> Utrata libido	<u>Często</u> Depresja, bezsenność
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe <sup>◊◊</sup> , parestezje, zawroty głowy <sup>◊◊</sup> , drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy  <u>Często</u> Ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenie <sup>◊◊</sup> , neuralgia, dyzestezja	<u>Bardzo często</u> Neuropatie obwodowe <sup>◊◊</sup>  <u>Często</u> Udar naczyniowy mózgu <sup>◊</sup> , zawroty głowy <sup>◊◊</sup> , omdlenie <sup>◊◊</sup> , neuralgia  <u>Niezbyt często</u> Krwotok śródczaszkowy <sup>^</sup> , przemijający napad niedokrwienno, niedokrwienie mózgu
<b>Zaburzenia oka</b>	<u>Bardzo często</u> Zaćma, niewyraźne widzenie  <u>Często</u> Zmniejszona ostrość wzroku	<u>Często</u> Zaćma  <u>Niezbyt często</u> Utrata wzroku
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<u>Często</u> Głuchota (w tym niedosłuch), szum w uszach	
<b>Zaburzenia serca</b>	<u>Często</u> Kołatanie przedsionków <sup>◊◊◊</sup> , bradykardia  <u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu serca, wydłużenie odstępu QT, trzępotanie przedsionków, dodatkové skurcze komorowe	<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (w tym ostry) <sup>^,◊</sup> , kołatanie predsionków <sup>◊◊◊</sup> , zastoinowa niewydolność serca <sup>◊</sup> , tachykardia, niewydolność serca <sup>◊◊◊</sup> , niedokrwienie mięśnia sercowego <sup>◊</sup>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<u>Bardzo często</u> Żylne zdarzenia zakrzepowo- zatorowe <sup>^</sup> , głównie zakrzepica żył głębokich i zator płucny <sup>^,◊</sup> <sup>◊◊</sup> , niedociśnienie tętnicze <sup>◊◊</sup>  <u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze, wybroczyny <sup>^</sup>	<u>Bardzo często</u> Żylne zdarzenia zakrzepowo- zatorowe <sup>^</sup> , głównie zakrzepica żył głębokich i zator płucny <sup>^,◊,◊◊</sup>  <u>Często</u> Zapalenie naczyń, niedociśnienie tętnicze <sup>◊◊</sup> , nadciśnienie tętnicze  <u>Niezbyt często</u> Niedokrwienie, niedokrwienie obwodowe, śródczaszkowe, zakrzepowe zapalenie zatok



		żylnych czaszki
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<p><u>Bardzo często</u> Duszność<sup>◊,◊◊</sup>, krwawienie z nosa<sup>^</sup>, kaszel</p> <p><u>Często</u> Zaburzenia głosu</p>	<p><u>Często</u> Ostre wyczerpanie oddechowe<sup>◊</sup>, duszność<sup>◊,◊◊</sup>, ból opłucnowy<sup>◊◊</sup>, niedotlenienie<sup>◊◊</sup></p>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<p><u>Bardzo często</u> Biegunka<sup>◊,◊◊</sup>, zaparcie<sup>◊</sup>, ból brzucha<sup>◊◊</sup>, nudności, wymioty<sup>◊◊</sup>, niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej</p> <p><u>Często</u> Krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy, krwotok z guzków krwawniczych, krwotok z wrzodu trawiennego i krwawienie z dziąseł)<sup>^,◊◊</sup>, zaburzenia połykania</p> <p><u>Niezbyt często</u> Zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy</p>	<p><u>Często</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego<sup>^,◊,◊◊</sup>, niedrożność jelita cienkiego<sup>◊◊</sup>, biegunka<sup>◊◊</sup>, zaparcie<sup>◊</sup>, ból brzucha<sup>◊◊</sup>, nudności, wymioty<sup>◊◊</sup></p>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	<p><u>Bardzo często</u> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej</p> <p><u>Często</u> Uszkodzenie komórek wątroby<sup>◊◊</sup>, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby<sup>◊</sup>, hiperbilirubinemia</p> <p><u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby<sup>^</sup></p>	<p><u>Często</u> Zastój żółci<sup>◊</sup>, hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby<sup>◊◊</sup>, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby<sup>◊</sup>,</p> <p><u>Niezbyt często</u> Niewydolność wątroby<sup>^</sup></p>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<p><u>Bardzo często</u> Wysypki<sup>◊◊</sup>, świąd</p> <p><u>Często</u> Pokrzywka, nadmierne pocenie się, suchość skóry, nadmierna pigmentacja skóry, wyprysk, rumień</p> <p><u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi<sup>◊◊</sup>, odbarwienie skóry, reakcja fotowrażliwości</p>	<p><u>Często</u> Wysypki<sup>◊◊</sup></p> <p><u>Niezbyt często</u> Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi<sup>◊◊</sup></p>

<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<p><u>Bardzo często</u> Osłabienie mięśni<sup>◇◇</sup>, skurcze mięśni, bóle kostne<sup>◇</sup>, dyskomfort oraz bóle mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (w tym ból pleców<sup>◇◇</sup>), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów<sup>◇</sup></p> <p><u>Często</u> Obrzęk stawów</p>	<p><u>Często</u> Osłabienie mięśni<sup>◇◇</sup>, bóle kostne<sup>◇</sup>, Skurcze mięśni, bóle kostne<sup>◇</sup>, dyskomfort oraz bóle mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (w tym ból pleców<sup>◇◇</sup>)</p> <p><u>Niezbyt często</u> Obrzęk stawów</p>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<p><u>Bardzo często</u> Niewydolność nerek (w tym ostra)<sup>◇◇</sup></p> <p><u>Często</u> Krwiomocz<sup>^</sup>, zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu</p> <p><u>Niezbyt często</u> Nabyty zespół Fanconiego</p>	<p><u>Niezbyt często</u> Martwica kanalików nerkowych</p>
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	<p><u>Często</u> Zaburzenia wzwodu</p>	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<p><u>Bardzo często</u> Zmęczenie<sup>◇◇</sup>, obrzęk (w tym obrzęki obwodowe), gorączka<sup>◇◇</sup>, astenia, choroba grypopodobna (w tym gorączka, kaszel, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból głowy i dreszcze)</p> <p><u>Często</u> Ból w klatce piersiowej<sup>◇◇</sup>, letarg</p>	<p><u>Bardzo często</u> Zmęczenie<sup>◇◇</sup></p> <p><u>Często</u> Obrzęki obwodowe, gorączka<sup>◇◇</sup>, astenia</p>
<b>Badania diagnostyczne</b>	<p><u>Bardzo często</u> Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi</p> <p><u>Często</u> Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego</p>	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	<p><u>Często</u> Upadki, stłuczenie<sup>^</sup></p>	

<sup>^</sup> Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” w punkcie 4.8.

<sup>◇</sup> Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w trakcie badań klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem

<sup>◇◇</sup> Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem

<sup>+</sup> Dotyczy tylko ciężkich polekowych działań niepożądanych.

<sup>\*</sup> Przypadki raka kolczystokomórkowego skóry zgłaszano w badaniach klinicznych u wcześniej leczonych pacjentów ze szpiczakiem podczas stosowania lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu z kontrolami

<sup>\*\*</sup> Przypadki raka kolczystokomórkowego skóry zgłaszano w badaniach klinicznych u pacjentów z noworozpoznanym szpiczakiem podczas stosowania lenalidomidu z deksametazonem w porównaniu z kontrolami

*Tabelaryczne podsumowanie dla monoterapii*

Poniższe tabele przedstawiają dane pochodzące z głównych badań, w których stosowano lenalidomid w monoterapii zespołów mielodysplastycznych i chłoniaka z komórek płaszczka.

**Tabela 3 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi #**

<b>Klasyfikacja układów i narządów/Zalecana terminologia</b>	<b>Wszystkie działania niepożądane / częstość</b>	<b>Działania niepożądane stopnia 3.-4. / częstość</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<u>Bardzo często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne) <sup>◇</sup>	<u>Bardzo często</u> Zapalenie płuc <sup>◇</sup>  <u>Często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne) <sup>◇</sup> , zapalenie oskrzeli
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<u>Bardzo często</u> Małopłytkowość <sup>^,◇</sup> , neutropenia <sup>^,◇</sup> , leukopenia	<u>Bardzo często</u> Małopłytkowość <sup>^,◇</sup> , neutropenia <sup>^,◇</sup> , leukopenia  <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna <sup>^,◇</sup>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	<u>Bardzo często</u> Niedoczynność tarczycy	
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<u>Bardzo często</u> Zmniejszenie apetytu  <u>Często</u> Przeładowanie żelazem, zmniejszenie masy ciała	<u>Często</u> Hiperglikemia <sup>◇</sup> , zmniejszenie apetytu
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		<u>Często</u> Zmiany nastroju <sup>◇,~</sup>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<u>Bardzo często</u> Zawroty głowy, ból głowy  <u>Często</u> Parestezje	
<b>Zaburzenia serca</b>		<u>Często</u> Ostry zawał mięśnia sercowego <sup>^,◇</sup> , kołatanie przedsionków <sup>◇</sup> , niewydolność serca <sup>◇</sup>
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<u>Często</u> Nadciśnienie tętnicze, krwiak	<u>Często</u> Żylne zdarzenia zakrzepowozatorowe, głównie zakrzepica żył głębokich i zator płucny <sup>^,◇</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<u>Bardzo często</u> Krwawienie z nosa <sup>^</sup>	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<u>Bardzo często</u> Biegunka <sup>◇</sup> , ból brzucha (w tym ból w nadbrzuszu), nudności, wymioty, zaparcie	<u>Często</u> Biegunka <sup>◇</sup> , nudności, ból zęba

	<u>Często</u> Suchość w jamie ustnej, niestrawność	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<u>Bardzo często</u> Wysypki, suchość skóry, świąd	<u>Często</u> Wysypki, świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<u>Bardzo często</u> Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe (w tym ból pleców <sup>◇</sup> i ból kończyn), ból stawów, ból mięśni	<u>Często</u> Ból pleców <sup>◇</sup>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		<u>Często</u> Niewydolność nerek <sup>◇</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, obrzęki obwodowe, choroba grypopodobna (w tym gorączka, kaszel, zapalenie gardła, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból głowy)	<u>Często</u> Gorączka
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>		<u>Często</u> Upadki

<sup>^</sup> Patrz "Opis wybranych działań niepożądanych" w punkcie 4.8.

<sup>◇</sup> Działania niepożądane zgłaszano jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych.

~ Zmiany nastroju zgłaszano jako częste ciężkie działanie niepożądane w badaniu III fazy dotyczącym zespołów mielodysplastycznych; nie odnotowano działania stopnia 3. lub 4. Zastosowany algorytm włączenia do ChPL: wszystkie działania niepożądane wychwycone przez algorytm dla badania III fazy zostają włączone do ChPL dla UE. W odniesieniu do tych działań niepożądanych podjęto dodatkowe sprawdzenie częstości z zastosowaniem algorytmu dla badania II fazy. Jeśli częstość danego działania w badaniu II fazy była większa niż w badaniu III fazy, działanie to włączano do ChPL dla UE i przypisywano mu częstość, z jaką było zgłaszane w badaniu II fazy.

# Algorytm zastosowany dla zespołów mielodysplastycznych:

- Badanie III fazy dotyczące zespołów mielodysplastycznych (w podwójnie zaślepionej populacji, różnica między lenalidomidem w dawce 5 mg /10 mg a placebo według początkowego schematu dawkowania, występująca u co najmniej 2 osób)
  - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w grupie otrzymującej lenalidomid i  $\geq 2\%$  różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą placebo.
  - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4 u 1% uczestników otrzymujących lenalidomid i  $\geq 1\%$  różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą placebo.
  - Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane u 1% osób otrzymujących lenalidomid i  $\geq 1\%$  różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą placebo.
- Badanie II fazy dotyczące zespołów mielodysplastycznych
  - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w grupie lenalidomidu.
  - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4 występujące z częstością 1% w grupie lenalidomidu.
  - Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane występujące z częstością 1% w grupie lenalidomidu.

**Tabela 4 Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą, leczonych lenalidomidem**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Wszystkie działania niepożądane / częstość</b>	<b>Działania niepożądane stopnia 3.-4. / częstość</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<u>Bardzo często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne) <sup>◇</sup> , zakażenia nosa i gardła, zapalenie płuc <sup>◇</sup>  <u>Często</u> Zapalenie zatok	<u>Często</u> Zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (w tym zakażenia oportunistyczne) <sup>◇</sup> , zapalenie płuc <sup>◇</sup>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	<u>Często</u> Zaostrzenie objawów choroby ( <i>tumour flare reaction</i> )	<u>Często</u> Zaostrzenie objawów choroby ( <i>tumour flare reaction</i> ), rak kolczystokomórkowy skóry <sup>^,◇</sup> , rak podstawnokomórkowy <sup>^,◇</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<u>Bardzo często</u> Małopłytkowość <sup>^</sup> , neutropenia <sup>^,◇</sup> , leukopenia <sup>◇</sup> , niedokrwistość <sup>◇</sup>  <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna <sup>^,◇</sup>	<u>Bardzo często</u> Małopłytkowość <sup>^</sup> , neutropenia <sup>^,◇</sup> , niedokrwistość <sup>◇</sup>  <u>Często</u> Gorączka neutropeniczna <sup>^,◇</sup> , leukopenia <sup>◇</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<u>Bardzo często</u> Zmniejszenie apetytu, zmniejszenie masy ciała, hipokaliemia  <u>Często</u> Odwodnienie <sup>◇</sup>	<u>Często</u> Odwodnienie <sup>◇</sup> , hiponatremia, hipokalcemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<u>Często</u> Bezsensowność	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<u>Często</u> Zaburzenia smaku, ból głowy, neuropatia obwodowa	<u>Często</u> Obwodowa neuropatia czuciowa, letarg
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<u>Często</u> Zawroty głowy pochodzenia obwodowego	
<b>Zaburzenia serca</b>		<u>Często</u> Zawał mięśnia sercowego (w tym ostry) <sup>^,◇</sup> , niewydolność serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<u>Często</u> Niedociśnienie tętnicze <sup>◇</sup>	<u>Często</u> Zakrzepica żył głębokich <sup>◇</sup> , zator płucny <sup>^,◇</sup> , niedociśnienie tętnicze <sup>◇</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<u>Bardzo często</u> Duszność <sup>◇</sup>	<u>Często</u> Duszność <sup>◇</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<u>Bardzo często</u> Biegunka, nudności <sup>◇</sup> , wymioty <sup>◇</sup> , zaparcie  <u>Często</u>	<u>Często</u> Biegunka <sup>◇</sup> , ból brzucha <sup>◇</sup> , zaparcie

	Ból brzucha <sup>◇</sup>	
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	<u>Często</u> Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<u>Bardzo często</u> Wysypki (w tym alergiczne zapalenie skóry), świąd  <u>Często</u> Nocne poty, suchość skóry	<u>Często</u> Wysypki
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<u>Bardzo często</u> Skurcze mięśni, ból pleców  <u>Często</u> Ból stawów, ból kończyn, osłabienie mięśni <sup>◇</sup>	<u>Często</u> Ból pleców, osłabienie mięśni <sup>◇</sup> , ból stawów, ból kończyn
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		<u>Często</u> Niewydolność nerek <sup>◇</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<u>Bardzo często</u> Zmęczenie, astenia <sup>◇</sup> , obrzęki obwodowe, choroba grypopodobna (w tym gorączka <sup>◇</sup> , kaszel)  <u>Często</u> Dreszcze	<u>Często</u> Gorączka <sup>◇</sup> , astenia <sup>◇</sup> , zmęczenie

<sup>^</sup> Patrz "Opis wybranych działań niepożądanych" w punkcie 4.8.

<sup>◇</sup> Działania niepożądane zgłaszano jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących chlōniaka z komórek płaszczka. Dla chlōniaka z komórek płaszczka zastosowano algorytm:

- Kontrolowane badanie II fazy dotyczące chlōniaka z komórek płaszczka
  - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące z częstością  $\geq 5\%$  w grupie otrzymującej lenalidomid i  $\geq 2\%$  różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą kontrolną.
  - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4. występujące u  $\geq 1\%$  uczestników otrzymujących lenalidomid i  $\geq 1\%$  różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą kontrolną.
  - Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane występujące u  $\geq 1\%$  osób otrzymujących lenalidomid i  $\geq 1\%$  różnica w odsetku między grupą lenalidomidu a grupą kontrolną.
- Jednoramienne badanie II fazy dotyczące chlōniaka z komórek płaszczka
  - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  uczestników.
  - Wszystkie związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 3. lub 4. występujące u  $\geq 2$  uczestników.
  - Wszystkie związane z leczeniem ciężkie działania niepożądane występujące u  $\geq 2$  uczestników.

Tabelaryczne zestawienie dla leczenia skojarzonego w FL

Poniższa tabela zawiera dane zgromadzone w czasie głównych badań (NHL-007 i NHL-008) z

zastosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Wszystkie działania niepożądane / częstość	Działania niepożądane stopnia 3.-4. / częstość
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<u>Bardzo często</u> Zakażenie górnych dróg oddechowych  <u>Często</u> Zapalenie płuc <sup>◊</sup> , grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego	<u>Często</u> Zapalenie płuc <sup>◊</sup> , posocznica <sup>◊</sup> , zakażenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej <sup>◊</sup>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	<u>Bardzo często</u> Reakcja typu „tumour flare” <sup>^</sup>  <u>Często</u> Rak płaskonabłonkowy skóry <sup>◊,^</sup> , <sup>+</sup>	<u>Często</u> Rak podstawnokomórkowy <sup>^,◊</sup>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<u>Bardzo często</u> Neutropenia <sup>^,◊</sup> , niedokrwistość <sup>◊</sup> , trombocytopenia <sup>^</sup> , leukopenia <sup>**</sup> , limfopenia <sup>***</sup>	<u>Bardzo często</u> Neutropenia <sup>^,◊</sup>  <u>Często</u> Niedokrwistość <sup>◊</sup> , trombocytopenia <sup>^</sup> , gorączka neutropeniczna <sup>◊</sup> , pancytopenia, leukopenia <sup>**</sup> , limfopenia <sup>***</sup>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<u>Bardzo często</u> Zmniejszone łaknienie, hipokaliemia  <u>Często</u> Hipofosfatemia, odwodnienie	<u>Często</u> Odwodnienie, hiperkalcemia <sup>◊</sup> , hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<u>Często</u> Depresja, bezsenność	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<u>Bardzo często</u> Ból głowy, zawroty głowy  <u>Często</u> Czuciowa neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku	<u>Często</u> Omdlenie
<b>Zaburzenia serca</b>	<u>Niezbyt często</u> Zaburzenia rytmu serca <sup>◊</sup>	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<u>Często</u> Niedociśnienie tętnicze	<u>Często</u> Zatorowość płucna <sup>^,◊</sup> , niedociśnienie tętnicze
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<u>Bardzo często</u> Duszność <sup>◊</sup> , kaszel  <u>Często</u> Ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia głosu	<u>Często</u> Duszność <sup>◊</sup>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<u>Bardzo często</u>	<u>Często</u>

	Ból brzucha <sup>◊</sup> , biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, niestrawność  <u>Często</u> Ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej	Ból brzucha <sup>◊</sup> , biegunka, zaparcie, zapalenie jamy ustnej
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<u>Bardzo często</u> Wysypka*, świąd  <u>Często</u> Sucha skóra, poty nocne, rumień	<u>Często</u> Wysypka*, świąd
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<u>Bardzo często</u> Kurcze mięśni, ból pleców, ból stawów  <u>Często</u> Ból kończyny, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi	<u>Często</u> Osłabienie mięśni, ból szyi
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		<u>Często</u> Ostra niewydolność nerek <sup>◊</sup>
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<u>Bardzo często</u> Gorączka, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy  <u>Często</u> Złe samopoczucie, dreszcze	<u>Często</u> Zmęczenie, astenia
<b>Badania diagnostyczne</b>	<u>Bardzo często</u> Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej  <u>Często</u> Zmniejszenie masy ciała, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	

<sup>^</sup> Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych.

Algorytm stosowany przy chłoniaku grudkowym:

Badanie fazy III z grupą kontrolną:

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



z grupą kontrolną (populacja oceny bezpieczeństwa).

Badanie bez grupy kontrolnej FL – badanie fazy III:

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

◊ Zdarzenia niepożądane zgłoszone jako ciężkie w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

+ Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku.

\* Termin „wysypka” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): wysypka i wysypka plamisto-grudkowa.

\*\* Termin „leukopenia” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): leukopenia i zmniejszenie liczby białych krwinek.

\*\*\* Termin „limfopenia” obejmuje następujące terminy preferowane (PT): limfopenia i zmniejszenie liczby limfocytów

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

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

**Tabela 6 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych lenalidomidem w okresie po wprowadzeniu do obrotu**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Wszystkie działania niepożądane / częstość</b>	<b>Działania niepożądane stopnia 3.-4. / częstość</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<u>Częstość nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym półpasiec i reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B	<u>Częstość nieznana</u> Zakażenia wirusowe, w tym półpasiec i reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>		<u>Rzadko</u> Zespół rozpadu guza
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<u>Częstość nieznana</u> Nabyta hemofilia	
<b>Zaburzenia immunologiczne</b>	Rzadko <u>Reakcja anafilaktyczna<sup>^</sup></u>  <u>Częstość nieznana</u> Odrzucenie przeszczepionego narządu	Rzadko <u>Reakcja anafilaktyczna<sup>^</sup></u>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	<u>Często</u> Nadczynność tarczycy	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<u>Niezbyt często</u> Nadciśnienie płucne	<u>Rzadko</u> Nadciśnienie płucne  <u>Częstość nieznana</u> Śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		<u>Częstość nieznana</u> Zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego (w tym perforacja uchyłka, jelita

		cienkiego i grubego) <sup>^</sup>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	<u>Częstość nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby <sup>^</sup> , toksyczne zapalenie wątroby <sup>^</sup> , cytolityczne zapalenie wątroby <sup>^</sup> , cholestatyczne zapalenie wątroby <sup>^</sup> , mieszane cytolityczno/cholestatyczne zapalenie wątroby <sup>^</sup>	<u>Częstość nieznana</u> Ostra niewydolność wątroby <sup>^</sup> , toksyczne zapalenie wątroby <sup>^</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		<u>Niezbyt często</u> Obrzęk naczynioruchowy  <u>Rzadko</u> Zespół Stevensa-Johnsona <sup>^</sup> , toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka <sup>^</sup>  <u>Częstość nieznana</u> Leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS) <sup>^</sup>

<sup>^</sup> Patrz "Opis wybranych działań niepożądanych" w punkcie 4.8.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Teratogenność*

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

##### *Neutropenia i małopłytkowość*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

U pacjentów z noworozpoznany szpiczakiem mnogim skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem wiąże się z większą częstością neutropenii 4. stopnia (34,1% w grupach otrzymujących MPR+R/MPR+p w porównaniu z 7,8% w grupie otrzymującej MPp+p). Obserwowano częstsze występowanie gorączki neutropenicznej 4. stopnia (1,7% w grupach otrzymujących MPR+R/MPR+p w porównaniu z 0,0% w grupie otrzymującej MPp+p).

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

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

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

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

- *Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi*

U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczenie lenalidomidem wiąże się z częstszym występowaniem neutropenii 3. lub 4. stopnia (74,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu z 14,9% u pacjentów otrzymujących placebo w badaniu fazy III). Epizody gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano u 2,2% pacjentów leczonych lenalidomidem i u 0,0% pacjentów przyjmujących placebo. Leczenie lenalidomidem wiąże się z częstszym występowaniem małopłytkowości 3. lub 4. stopnia (37% u pacjentów leczonych lenalidomidem w porównaniu z 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo w badaniu fazy III).

- *Pacjenci z chłoniakiem z komórek płaszczka*

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

- *Pacjenci z chłoniakiem grudkowym*

Stosowanie skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem w chłoniaku grudkowym wiąże się z większym

odsetkiem występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 50,7% w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomidu z rytuksymabem i 12,2% w grupie otrzymującej schemat placebo z rytuksymabem).

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

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

#### *Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*

Zwiększone ryzyko zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej wiąże się ze stosowaniem leczenia skojarzonego lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i, w mniejszym stopniu, u pacjentów leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem albo lenalidomidem w monoterapii pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi i z chłoniakiem z komórek płaszczka (patrz punkt 4.5). Jednoczesne podawanie czynników pobudzających erytropoezę lub zakrzepica żył głębokich w wywiadzie również mogą zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów.

#### *Zawał mięśnia sercowego*

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

#### *Zaburzenia krwotoczne*

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

#### *Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne*

Podczas stosowania lenalidomidu zgłaszano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczyniowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji skórnych, w tym SJS, TEN i DRESS. W literaturze opisano możliwość krzyżowej reakcji między lenalidomidem i talidomidem. Pacjentom, u których w przeszłości wystąpiła ciężka wysypka związana z leczeniem talidomidem, nie należy podawać lenalidomidu (patrz punkt 4.4).

#### *Drugie pierwotne nowotwory*

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

#### *Ostra białaczka szpikowa*

##### *• Szpiczak mnogi*

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

##### *• Zespoły mielodysplastyczne*

Wyjściowe zmienne, w tym złożone zmiany cytogenetyczne i mutacje w obrębie genu TP53 wiążą się

z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń, u których występuje delecja 5q (patrz punkt 4.4). Szacowane 2-letnie skumulowane ryzyko progresji do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8% w porównaniu z 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną oraz 38,6% u pacjentów ze złożonym kariotypem.

W analizie *post-hoc* wyników badania klinicznego dotyczącego stosowania lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, wskaźnik progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (AML) wyniósł 27,5% u pacjentów, którzy uzyskali pozytywny wynik w teście IHC-p53 i 3,6% u pacjentów, którzy uzyskali ujemny wynik w teście IHC-p53 ( $p=0,0038$ ). Spośród pacjentów z dodatnim wynikiem w teście IHC-p53 mniejszy wskaźnik progresji do ostrej białaczki szpikowej uzyskano u pacjentów, którzy uzyskali niezależność od przetoczeń (11,1%) niż u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (34,8%).

#### *Zaburzenia wątroby*

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

#### *Rabdomioliza*

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

#### *Zaburzenia czynności tarczycy*

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

#### *Reakcja typu „tumour flare” (TFR) i zespół rozpadu guza*

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

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

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Podczas leczenia lenalidomidem zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Może ona

prowadzić do powikłań septycznych i może prowadzić do zgonu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inne  
Kod ATC: L04AX04

#### Mechanizm działania

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu, składowej kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1), kulinę 4 (CUL4) i białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid wiążąc się z cereblonem rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, czynniki transkrypcyjne w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji, a następnie degradacji powodującej bezpośrednie działanie cytotoksyczne i immunomodulacyjne.

W szczególności lenalidomid hamuje proliferację i zwiększa apoptozę niektórych nowotworowych komórek hematopoetycznych (w tym nowotworowych komórek plazmatycznych szpiczaka mnogiego, komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego i tych z delecjami w obrębie chromosomu 5), zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i tzw. „naturalnych zabójców” (komórek natural killer, NK) oraz zwiększa liczbę komórek NK, T i NKT. Wykazano, że w przypadku zespołów mielodysplastycznych z delecją 5q lenalidomid wybiórczo hamuje wzrost nieprawidłowych klonów komórkowych przez nasilenie apoptozy komórek z delecją 5q. Skojarzenie lenalidomidu z rytuksumabem zwiększa cytotoksyczność komórkową zależną od przeciwciał (ang. *antibody-dependent cell cytotoxicity*, ADCC) i bezpośrednią apoptozę komórek nowotworowych chłoniaka grudkowego.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

badaniu klinicznym fazy III i jednym badaniem klinicznym fazy II z udziałem pacjentów w zespołami mielodysplastycznymi, w jednym badaniu klinicznym fazy II z udziałem pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka oraz w jednym badaniu fazy III i jednym badaniu fazy IIIb z udziałem pacjentów z iNHL, zgodnie z poniższym opisem.

#### *Noworozpoznany szpiczak mnogi*

##### *• Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym u pacjentów po ASCT*

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

#### *CALGB 100104*

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

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

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

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

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

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

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

**Tabela 7 Podsumowanie danych dotyczących skuteczności**

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

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

CI = przedział ufności; HR = wskaźnik ryzyka; maks. = maksimum; min. = minimum;  
NE = niemożliwe do określenia; OS = całkowity czas przeżycia; PFS = czas przeżycia bez progresji.

<sup>a</sup> Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany.

<sup>c</sup> W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa, porównujący funkcję ryzyka związanego z daną grupą pacjentów.

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

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

<sup>f</sup> Mediana okresu obserwacji po ASCT dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli.

**Zakończenie zbierania danych:** 17 grudnia 2009 i 1 lutego 2016

#### *IFM 2005-02*

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

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

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

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

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

Uaktualniona analiza PFS w oparciu o dane zebrane do 1 lutego 2016 roku (okres obserwacji 96,7 miesiąca) nadal wykazuje przewagę PFS: HR=0,57 (95% CI 0,47; 0,68; p <0,001). Mediana ogólnego PFS wynosiła 44,4 miesiąca (39,6; 52,0) w grupie przyjmującej lenalidomid oraz 23,8 miesiąca (95% CI 21,2; 27,3) w grupie placebo. W przypadku PFS2 wskaźnik ryzyka wyniósł



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

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

W badaniu SWOG S0777 oceniano dołączenie bortezomibu do podstawowego leczenia z zastosowaniem lenalidomidu i deksametazonu jako leczenia początkowego, po którym następowało ciągłe stosowanie schematu Rd do momentu progresji choroby u pacjentów z uprzednio nieleczonym szpiczakiem mnogim, niekwalifikujących się do przeszczepienia, albo kwalifikujących się do przeszczepienia, ale nie planujących się mu w najbliższym czasie poddać.

Pacjenci w grupie przyjmującej lenalidomid, bortezomib i deksametazon (schemat RVd) otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę doustnie w dniach od 1. do 14., bortezomib w dawce 1,3 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniach 1., 4., 8. i 11. oraz deksametazon w dawce 20 mg/dobę doustnie w dniach 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. powtarzanych 21-dniowych cykli, maksymalnie przez osiem 21-dniowych cykli (24 tygodnie). Pacjenci w grupie przyjmującej lenalidomid i deksametazon (schemat Rd) otrzymywali lenalidomid w dawce 25 mg/dobę doustnie w dniach od 1. do 21. oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę doustnie w dniach 1., 8., 15. i 22. powtarzanych 28-dniowych cykli, maksymalnie przez sześć 28-dniowych cykli (24 tygodnie). Pacjenci w obu grupach otrzymywali ciągłe leczenie z zastosowaniem schematu Rd: lenalidomid w dawce 25 mg/dobę doustnie w dniach od 1. do 21. oraz deksametazon w dawce 40 mg/dobę doustnie w dniach 1., 8., 15. i 22. powtarzanych 28-dniowych cykli.

Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby.

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

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

Wyniki tego badania, w oparciu o dane zebrane do 1 grudnia 2016 r. i przy medianie czasu obserwacji dla wszystkich pacjentów, którzy przeżyli, wynoszącej 69,0 miesiąca przedstawia tabela 8. Większą korzyść ze stosowania schematu RVd obserwowano niezależnie od tego, czy dany pacjent kwalifikował się do przeszczepienia komórek macierzystych.

**Tabela 8 Podsumowanie ogólnych danych dotyczących skuteczności**

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

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

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

<sup>a</sup> Mediana w oparciu o estymację Kaplana-Meiera.

<sup>b</sup> Dwustronny 95% CI dla mediany czasu.

<sup>c</sup> W oparciu o niestratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa porównujący funkcje ryzyka związane z grupami leczenia (RvD:Rd).

<sup>d</sup> Wartość p w oparciu o niestratyfikowany test log-rank.

<sup>e</sup> Mediana czasu obserwacji była liczona od daty randomizacji

Data zakończenia zbierania danych: 1 grudnia 2016 r.

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

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

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

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

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

Wyniki badania na podstawie uaktualnionej analizy na dzień 3. marca 2014 roku danych dotyczących PFS, PFS2 (czas przeżycia bez drugiej progresji) i OS u wszystkich pacjentów, którzy przeżyli (mediana czasu obserwacji 45,5 miesiąca), przedstawiono w tabeli 9:

**Tabela 9 Podsumowanie danych dotyczących skuteczności**

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

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

<sup>a</sup> Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

<sup>b</sup> 95% przedział ufności dla mediany.

<sup>c</sup> W oparciu o model proporcjonalnego ryzyka Coxa, porównujący funkcję ryzyka związanego z daną grupą pacjentów.

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

<sup>e</sup> eksploracyjny punkt końcowy (PFS2)

<sup>f</sup> Mediana jest zmienną jednoparametrową nie uwzględniającą cenzorowania.

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

<sup>h</sup> Zakończenie zbierania danych 24 maja 2013.

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

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

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

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

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

**Tabela 10 Podsumowanie danych dotyczących skuteczności**

	<b>MPR+R</b>	<b>MPR+p</b>	<b>MPp+p</b>
	<b>(N=152)</b>	<b>(N=153)</b>	<b>(N=154)</b>
<b>PFS określony przez badacza - (miesiące)</b>			
Mediana <sup>a</sup> PFS, miesiące (95% CI)	27,4 (21,3, 35,0)	14,3 (13,2, 15,7)	13,1 (12,0, 14,8)
HR [95% CI]; wartość p			
MPR+R vs. MPp+p		0,37 (0,27, 0,50); <0,001	
MPR+R vs. MPR+p		0,47 (0,35, 0,65); <0,001	
MPR+p vs. MPp+p		0,78 (0,60, 1,01); 0,059	
<b>PFS2 - (miesiące)<sup>□</sup></b>			
Mediana <sup>a</sup> PFS2, miesiące (95% CI)	39,7 (29,2, 48,4)	27,8 (23,1, 33,1)	28,8 (24,3, 33,8)
HR [95% CI]; wartość p			
MPR+R vs. MPp+p		0,70 (0,54, 0,92); 0,009	
MPR+R vs. MPR+p		0,77 (0,59, 1,02); 0,065	
MPR+p vs. MPp+p		0,92 (0,71, 1,19); 0,051	
<b>Ogólny czas przeżycia (miesiące)</b>			
Mediana <sup>a</sup> OS, miesiące (95% CI)	55,9 (49,1, 67,5)	51,9 (43,1, 60,6)	53,9 (47,3, 64,2)
HR [95% CI]; wartość p			
MPR+R vs. MPp+p		0,95 (0,70, 1,29); 0,736	
MPR+R vs. MPR+p		0,88 (0,65, 1,20); 0,43	
MPR+p vs. MPp+p		1,07 (0,79, 1,45); 0,67	
Okres obserwacji (miesiące)			
Mediana (min, maks): wszyscy pacjenci	48,4 (0,8, 73,8)	46,3 (0,5, 71,9)	50,4 (0,5, 73,3)

<b>Współczynnik odpowiedzi dla szpiczaka n (%)</b>			
Odpowiedź całkowita (CP)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Odpowiedź częściowa (PR)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Choroba stabilna (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Odpowiedź, której nie można ocenić (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi oceniony przez badacza (CP+PR) - (miesiące)</b>			
Mediana <sup>a</sup> (95% CI)	26,5 (19,4, 35,8)	12,4 (11,2, 13,9)	12,0 (9,4, 14,5)

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

<sup>a</sup> Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

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

#### *Wspierające badania dotyczące noworozpoznanego szpiczaka mnogiego*

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

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

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

#### *Szpiczak mnogi u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia*

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

W obu badaniach pacjenci z grupy lenalidomidu z deksametazonem (len/dex) przyjmowali doustnie 25 mg lenalidomidu raz na dobę w dniach od 1. do 21. i identyczną kapsułkę z placebo raz na dobę w dniach od 22. do 28. każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci z grupy placebo z deksametazonem (placebo/dex) przyjmowali 1 kapsułkę z placebo w dniach od 1. do 28. każdego 28-dniowego cyklu. Pacjenci obu grup otrzymywali doustnie 40 mg deksametazonu raz na dobę w dniach od 1. do 4., od 9. do 12. i od 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze cztery cykle. Po pierwszych czterech cyklach leczenia dawkę deksametazonu zmniejszono do 40 mg doustnie raz na dobę w dniach

od 1. do 4. każdego 28-dniowego cyklu. W obu badaniach leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby, a dostosowanie dawki było dozwolone na podstawie wyników badań klinicznych i laboratoryjnych.

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

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

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

Przeprowadzono analizę danych dotyczących skuteczności z przedłużonego okresu obserwacji (mediana czasu obserwacji 130,7 tygodnia). W tabeli 11 podsumowano wyniki analiz dotyczących skuteczności - zbiorczo badania MM-009 i MM-010.

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

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

Punkt końcowy	len/dex (N=353)	placebo/dex (N=351)	
<b>Czas do zdarzenia</b>			<b>HR [95% CI], wartość p<sup>a</sup></b>
Czas do progresji	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	48,1 [36,4, 62,1]	20,0 [16,1, 20,1]	0,393 [0,326, 0,473], $p < 0,001$
Przeżycie ogólne	164,3 [145,1, 192,6]	136,4 [113,1,	0,833 [0,687, 1,009], $p=0,045$

Wskaźnik przeżycia 1-rocznego ogółem	82%	161,7]	
		75%	
<b>Współczynnik odpowiedzi</b>			<b>Iloraz szans [95% CI], wartość p<sup>b</sup></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

<sup>a</sup> Dwustronny test log-rank porównujący krzywe przeżycia pomiędzy leczonymi grupami

<sup>b</sup> Dwustronny test chi-kwadrat z korektą na ciągłość

### Zespoły mielodysplastyczne

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

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

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

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

**Tabela 12 Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności – badania MDS-004 (faza podwójnie zaślepiona) oraz MDS-003, populacja ITT**

	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg <sup>†</sup> N = 69	5 mg <sup>††</sup> N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Niezależność od przetoczeń (≥ 182 dni) #	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)
Niezależność od przetoczeń (≥ 56 dni) #	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Mediana czasu do niezależności od przetoczeń (tygodnie)	4,6	4,1	0,3	4,1

Mediana trwania niezależności od przetoczeń (tygodnie)	NR <sup>∞</sup>	NR	NR	114,4
Mediana zwiększenia się stężenia Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

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

†† Pacjenci leczeni lenalidomidem w dawce 5 mg przez 28 dni 28-dniowych cykli.

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

#Związane ze zwiększeniem się stężenia Hgb  $\geq 1$  g/dl.

<sup>∞</sup> Nie osiągnięto (ang. not reached) (tj. mediana nie została osiągnięta).

W badaniu MDS-004, znacząco większy odsetek pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi osiągnął pierwszorzędowy punkt końcowy niezależności od przetoczeń (>182 dni) przy podawaniu lenalidomidu w dawce 10 mg, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (55,1% vs. 6,0%). Spośród 47 pacjentów z nieprawidłowością genetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, którzy byli leczeni lenalidomidem w dawce 10 mg, 27 pacjentów (57,4%) uzyskało niezależność od przetoczeń w zakresie liczby czerwonych krwinek.

Mediana czasu do niezależności od przetoczeń w grupie przyjmującej lenalidomid w dawce 10 mg wynosiła 4,6 tygodnia. Mediana trwania niezależności od przetoczeń nie została osiągnięta w żadnej z leczonych grup, ale powinna być większa niż 2 lata w przypadku pacjentów leczonych lenalidomidem. Mediana zwiększenia się stężenia hemoglobiny (Hgb) od punktu początkowego w grupie leczonej lenalidomidem w dawce 10 mg wynosiła 6,4 g/dl.

Do dodatkowych punktów końcowych w badaniu zaliczano odpowiedź cytogenetyczną (w grupie przyjmującej produkt w dawce 10 mg obserwowano znaczną lub niewielką odpowiedź cytogenetyczną odpowiednio u 30,0% i 24,0% pacjentów), ocenę zależnej od zdrowia jakości życia oraz progresję do ostrej białaczki szpikowej. Wyniki odpowiedzi cytogenetycznej i oceny zależnej od zdrowia jakości życia były spójne z wynikami uzyskanymi w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego i wykazywały wyższość leczenia lenalidomidem od podawania placebo.

W badaniu MDS-003 duży odsetek pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi przyjmujących lenalidomid w dawce 10 mg (58,1%) osiągnął niezależność od przetoczeń (>182 dni). Mediana czasu do niezależności od przetoczeń wyniosła 4,1 tygodnia. Mediana czasu trwania niezależności od przetoczeń wyniosła 114,4 tygodni. Mediana zwiększenia się stężenia hemoglobiny wynosiła 5,6 g/dl. Znaczna lub niewielka odpowiedź cytogenetyczna była obserwowana odpowiednio u 40,9% i 30,7% pacjentów.

Duża część pacjentów włączonych do badania MDS-003 (72,9%) oraz MDS-004 (52,7%) otrzymała wcześniej leki stymulujące erytropozę.

#### *Chłoniak z komórek płaszczą*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lenalidomidu oceniano u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą w wielośrodowym, randomizowanym, otwartym badaniu fazy II, w porównaniu do monoterapii lekiem z wyboru badacza, u pacjentów z opornością na ostatnio stosowane leczenie, lub u których doszło do wznowy od jednego do trzech razy (badanie MCL-002).

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem z komórek płaszczą, u których rozmiar guza można było zmierzyć za pomocą tomografii komputerowej. Pacjenci musieli być poddani wcześniej leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednego schematu chemioterapii. Ponadto, pacjenci w chwili włączenia do badania nie mogli kwalifikować się do intensywnej chemioterapii i (lub) przeszczepu. Pacjentów randomizowano w stosunku 2:1, odpowiednio do grupy otrzymującej lenalidomid i do grupy kontrolnej. Leczenie z wyboru badacza dobierane było przed randomizacją i obejmowało stosowanie w monoterapii: chlorambucylu, cytarabiny, rytuksymabu, fludarabiny lub gemcytabiny.

Lenalidomid podawano doustnie w dawce 25 mg raz na dobę, przez pierwszy 21 dni (D1 do D21)



każdego powtarzanego 28-dniowego cyklu, aż do uzyskania poprawy lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek mieli otrzymywać mniejszą dawkę inicjującą lenalidomidu 10 mg raz na dobę, w identycznym schemacie.

Profil demograficzny w chwili rozpoczęcia badania był porównywalny pomiędzy grupą otrzymującą lenalidomid i grupą kontrolną. W obydwu populacjach mediana wieku pacjentów wynosiła 68,5 lat z porównywalnym odsetkiem kobiet i mężczyzn. Stopień sprawności w skali ECOG był porównywalny dla obydwóch grup, podobnie jak ilość zastosowanych dotychczas schematów leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania MCL-002 w ocenie skuteczności był czas przeżycia bez progresji (ang. PFS - progression-free survival).

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji ITT oceniane były przez niezależny komitet oceniający (ang. IRC - Independent Review Committee) i przedstawione zostały w tabeli poniżej.

**Tabela 13 Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności – badanie MCL-002, populacja ITT**

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

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

<sup>a</sup> Mediana szacowana metodą Kaplana-Meiera.

<sup>b</sup> Zakres obliczony jako 95% przedział ufności dla mediany czasu przeżycia.

<sup>c</sup> Wartość średnia i mediana to zmienne jednoparametrowe nieuwzględniające cenzorowania.

<sup>d</sup> Do zmiennych stratyfikacji należały: czas od rozpoznania do podania pierwszej dawki (< 3 lata oraz ≥ 3 lata), czas od ostatniego leczenia ogólnoustrojowego przeciwchłoniakowego do podania pierwszej dawki (< 6 miesięcy oraz ≥ 6 miesięcy), wcześniejszy SCT (tak lub nie), oraz wskaźnik MIPI na początku badania (niskie, przeciętne, i wysokie ryzyko).

<sup>e</sup> Test sekwencyjny w oparciu o średnią ważoną parametrów statystycznych testu log-rank, z zastosowaniem niestratyfikowanego testu log-rank dla przykładowego wzrostu i niestratyfikowanego testu log-rank pierwotnej analizy. Wagi zostały określone na podstawie zaobserwowanych zdarzeń w czasie, gdy odbywało się trzecie spotkanie DMC, oraz na podstawie różnicy pomiędzy zaobserwowanymi a spodziewanymi zdarzeniami w czasie przeprowadzania pierwotnej analizy.

Podano związany z tym sekwencyjny wskaźnik ryzyka oraz odpowiadający 95% CI.

W badaniu MCL-002, w populacji ITT wystąpił znaczący, ogólny wzrost liczby zgonów w ciągu 20 tygodni w grupie otrzymującej lenalidomid - 22/170 (13%) w porównaniu do 6/84 (7%) w grupie kontrolnej. Wśród pacjentów z dużym rozmiarem guza wartości te wynosiły odpowiednio 16/81 (20%) i 2/28 (7%) (patrz punkt 4.4).

#### *Chłoniak grudkowy*

AUGMENT – CC-5013-NHL-007

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

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

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

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

Celem pierwszorzędowym badania było porównanie skuteczności lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem oraz rytuksymabu w skojarzeniu z placebo u pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie FL stopnia 1, 2 lub 3a bądź MZL.

Skuteczność ustalano na podstawie PFS jako pierwszorzędowym punkcie końcowym. Ocen dokonywał niezależny komitet oceny (ang. *independent review committee*, IRC) z zastosowaniem kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group*, IWG) z 2007 r., lecz bez oceny wyników pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*, PET).

Celami drugorzędowymi badania były porównanie bezpieczeństwa stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem oraz rytuksymabu w skojarzeniu z placebo. Do dodatkowych celów drugorzędowych należały porównanie skuteczności rytuksymabu w skojarzeniu z lenalidomidem oraz rytuksymabu w skojarzeniu z placebo z zastosowaniem następujących dodatkowych parametrów skuteczności: Odsetek odpowiedzi ogółem (ang. *ORR – overall response rate*), odsetek CR i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) według kryteriów IWG z 2007 r. bez oceny PET i OS.

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

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

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid i rytuksymab (N = 147)	Placebo i rytuksymab (N = 148)

<b>Czas przeżycia bez progresji (PFS) (zasady cenzurowania danych wg EMA)</b>		
Mediana PFS <sup>a</sup> (95% CI) (miesiące)	39,4 (25,1, NE)	13,8 (11,2, 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29, 0,55) <sup>b</sup>	
wartość p	< 0,0001 <sup>c</sup>	
<b>Obiektywna odpowiedź<sup>d</sup> (CR + PR), n (%)</b> (IRC, IWGRC z 2007 r.) 95% CI <sup>f</sup>	118 (80,3) (72,9, 86,4)	82 (55,4) (47,0, 63,6)
<b>Odpowiedź całkowita<sup>d</sup>, n (%)</b> (IRC, IWGRC z 2007 r.) 95% CI <sup>f</sup>	51 (34,7) (27,0, 43,0)	29 (19,6) (13,5, 26,9)
<b>Czas trwania odpowiedzi<sup>d</sup> (mediana) (miesiące)</b> 95% CI <sup>a</sup>	36,6 (24,9, NE)	15,5 (11,2, 25,0)
<b>Przeżywalność ogółem<sup>d,e</sup> (OS)</b>		
Odsetek OS po 2 latach %	139 (94,8) (89,5, 97,5)	127 (85,8) (78,5, 90,7)
HR [95% CI]	0,45 (0,22, 0,92) <sup>b</sup>	
<b>Okres obserwacji</b>		
Mediana czasu trwania obserwacji (min., maks.) (miesiące)	29,2 (0,5, 50,9)	27,9 (0,6, 50,9)

<sup>a</sup> Mediana oszacowana z zastosowaniem analizy Kaplana-Meiera.

<sup>b</sup> Wartości wskaźnika ryzyka i przedziału ufności oszacowano w oparciu o niestratyfikowany model proporcjonalnego ryzyka Coxa.

<sup>c</sup> Wartość p w oparciu o test log-rank.

<sup>d</sup> W przypadku drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych nie badano poziomu istotności ( $\alpha$ ).

<sup>e</sup> W okresie obserwacji o medianie czasu trwania 28,6 miesiąca zaobserwowano 11 zgonów w grupie R2 i 24 zgony w grupie kontrolnej.

<sup>f</sup> Dokładny przedział ufności dla rozkładu dwumianowego.

### *Chłoniak grudkowy u pacjentów opornych na rytuksymab*

MAGNIFY – CC-5013-NHL-008

Do początkowego okresu leczenia obejmującego 12 cykli skojarzenia lenalidomidu i rytuksymabu włączono ogółem 232 pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z potwierdzonym histologicznie FL (stopnia 1, 2 lub 3a bądź MZL) według oceny badacza lub miejscowego histopatologa. Pacjentów, u których osiągnięto CR/CRu, PR lub SD na koniec okresu leczenia indukcyjnego, poddano randomizacji i włączono do okresu leczenia podtrzymującego. Wszyscy pacjenci włączeni do badania musieli być wcześniej leczeni z zastosowaniem co najmniej jednej ogólnoustrojowej opcji leczenia przeciwszpizakowego. W odróżnieniu od badania NHL-007 do badania NHL-008 włączano pacjentów opornych na leczenie rytuksymabem (brak odpowiedzi lub nawrót w ciągu 6 miesięcy leczenia rytuksymabem) lub podwójnie opornych na leczenie rytuksymabem i chemioterapią. W okresie leczenia indukcyjnego lenalidomid w dawce 20 mg podawano w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli przez maksymalnie 12 cykli lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody bądź progresji choroby. Dawka rytuksymabu wynosiła 375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień w 1. cyklu (dni 1., 8., 15. i 22.) oraz w 1. dniu co drugiego 28-dniowego cyklu (cykle 3., 5., 7., 9. i 11.), przez maksymalnie 12 cykli leczenia. Wszystkie obliczenia dawek rytuksymabu opierały się na powierzchni ciała (BSA) oraz rzeczywistej masie ciała pacjenta.

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

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

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

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

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

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

<sup>c</sup> Statystyki obliczone metodą Kaplana-Meiera. 95% CI oparto na wzorze Greenwooda.

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

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) przyznała właściwe dla produktu leczniczego Revlimid (lenalidomid) zwolnienie z obowiązku dołączania wyników, które dotyczy wszystkich podgrup populacji dzieci i młodzieży w leczeniu nowotworów dojrzałych limfocytów B (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

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

Jednoczesne spożycie bogatego w tłuszcze i wysokokalorycznego posiłku zmniejszało u zdrowych

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

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

#### Dystrybucja

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

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

#### Metabolizm i wydalanie

Wyniki badań *in vitro* metabolizmu u ludzi wskazują, że lenalidomid nie jest przekształcany przez enzymy układu cytochromu P450, co może oznaczać, że podawanie lenalidomidu z produktami leczniczymi, które hamują enzymy układu cytochromu P450, prawdopodobnie nie spowoduje lekowych interakcji metabolicznych u ludzi. Badania *in vitro* wskazują, że lenalidomid nie hamuje aktywności CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A lub UGT1A1. Z tego względu znaczące klinicznie interakcje w wyniku jednoczesnego stosowania lenalidomidu i produktów leczniczych będących substratami tych enzymów jest mało prawdopodobne.

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

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

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

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

Przy dawkach dobowych od 5 do 25 mg okres półtrwania w osoczu wynosi u zdrowych ochotników około 3 godzin, a u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi lub z chłoniakiem z komórek płaszczą od 3 do 5 godzin.

#### Osoby w podeszłym wieku

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

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

#### Zaburzenia czynności nerek

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

#### Zaburzenia czynności wątroby

Analiza populacyjna farmakokinetyki obejmowała pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (N=16, stężenie bilirubiny całkowitej >1 do ≤1,5 x GGN (górną granicę normy) lub aktywność AspAT >GGN) i wskazuje, że zaburzenia takie nie wpływają na klirens lenalidomidu (ekspozycja w osoczu). Nie ma dostępnych danych u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

#### Inne czynniki wewnętrzne

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

grasicy. Obserwowano niewielkie zmniejszenie liczby krwinek białych po podaniu dawki 1 mg/kg mc./dobę, odpowiadającej w przybliżeniu tej samej dawce u ludzi obliczanej przez porównania wartości AUC.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

*Otoczka kapsułkowa*  
Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)

*Tusz do nadruku*  
Szelak  
Glikol propylenowy  
Żelaza tlenek czarny (E 172)  
Potasu wodorotlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Kapsułki twarde są pakowane w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:  
blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: opakowania zawierają 7, 14, 21, 28, 42 kapsułki, twarde.

blistry kalendarzowe z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: opakowania zawierają 7, 14, 21, 28 lub 42 kapsułki w 1, 2, 3, 4 lub 6 blisterach kalendarzowych, po 7 kapsułek twardych w każdym blisterze.

blistry jednodawkowe z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: opakowania zawierają 7x1, 14x1, 21x1, 28x1 kapsułkę, twardą.

blistry jednodawkowe kalendarzowe z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: opakowania zawierają 7x1, 14x1, 21x1, 28x1 kapsułkę, twardą.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Osoby należące do fachowego personelu medycznego i opiekunowie powinni nosić rękawiczki jednorazowe podczas pracy z blisterem lub kapsułką.

Rękawiczki należy następnie ostrożnie zdjąć, aby uniknąć narażenia skóry, umieścić w zamkniętej polietylenowej torebce plastikowej i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Następnie należy dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Kobiety w ciąży lub podejrzewające, że mogą być w ciąży, nie powinny dotykać blistera ani kapsułki (patrz punkt 4.4).

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 25091

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.01.2019 r.

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

12.01.2022 r.