Polalid *(Lenalidomidum.)*. **Skład i postać:** Polalid, 2,5 mg kapsułki, twarde. Każda kapsułka zawiera 2,5 mg lenalidomidu (Lenalidomidum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza. Każda kapsułka zawiera 25,25 mg laktozy. Polalid, 5 mg kapsułki, twarde. Każda kapsułka zawiera 5 mg lenalidomidu (Lenalidomidum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza. Każda kapsułka zawiera 50,5 mg laktozy. Polalid, 7,5 mg kapsułki, twarde. Każda kapsułka zawiera 7,5 mg lenalidomidu (Lenalidomidum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza. Każda kapsułka zawiera 75,75 mg laktozy. Polalid, 10 mg kapsułki, twarde. Każda kapsułka zawiera 10 mg lenalidomidu (Lenalidomidum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza. Każda kapsułka zawiera 101,0 mg laktozy. Polalid, 15 mg kapsułki, twarde. Każda kapsułka zawiera 15 mg lenalidomidu (Lenalidomidum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza. Każda kapsułka zawiera 151,5 mg laktozy. Polalid, 20 mg kapsułki, twarde. Każda kapsułka zawiera 20 mg lenalidomidu (Lenalidomidum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza. Każda kapsułka zawiera 202,0 mg laktozy. Polalid, 25 mg kapsułki, twarde. Każda kapsułka zawiera 25 mg lenalidomidu (Lenalidomidum). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza. Każda kapsułka zawiera 252,5 mg laktozy. Kapsułka, twarda. **Wskazania:** Szpiczak mnogi; Produkt leczniczy Polalid w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych. Produkt leczniczy Polalid w terapii połączonej z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem lub z melfalanem i prednizonem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nieleczonym uprzednio szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Produkt leczniczy Polalid w połączeniu z deksametazonem jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia. Zespoły mielodysplastyczne ; Produkt leczniczy Polalid w monoterapii jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z anemią zależną od przetoczeń w przebiegu zespołów mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, związanych z nieprawidłowością cytogenetyczną w postaci izolowanej delecji 5q, jeżeli inne sposoby leczenia są niewystarczające lub niewłaściwe. Chłoniak grudkowy; Produkt leczniczy Polalid w skojarzeniu z rytuksymabem (przeciwciałem anty-CD20) jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym (ang. FL – follicular lymphoma) (stopnia 1–3a). **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem Polalid powinno być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych. We wszystkich, opisanych niżej wskazaniach: Dawkowanie modyfikuje się na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych. Dostosowania dawki, w trakcie leczenia i przy wznawianiu leczenia, zalecane są w przypadku wystąpienia neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innych działań toksycznych 3. lub 4. stopnia uznanych za związane z leczeniem lenalidomidem. W przypadku wystąpienia neutropenii, w postępowaniu terapeutycznym należy rozważyć zastosowanie czynników wzrostu. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki leku upłynęło mniej niż 12 godzin, pacjent może zażyć tę dawkę. Jeśli od wyznaczonej godziny przyjęcia pominiętej dawki upłynęło ponad 12 godzin, pacjent nie powinien zażyć tej dawki, ale powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze następnego dnia. Dawkowanie - nowo rozpoznany szpiczak mnogi ; Lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, podawany do progresji choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli liczba bezwzględna neutrofili (ang. ANC – Absolute Neutrophil Count) wynosi < 1,0 × 10[9]/l i (lub) liczba płytek krwi wynosi < 50 × 10[9]/l. Zalecana dawka; zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci mogą kontynuować leczenie lenalidomidem i deksametazonem do progresji choroby lub nietolerancji. Etapy zmniejszenia dawki odpowiednio dla : Lenalidomida (L) ; Deksametazona (D): Dawka początkowa 25mg(L), 40m(D). Poziom dawki -1 20mg(L) , 20mg (D).Poziom dawki -2 15mg(L), 12mg(D).Poziom dawki – 3 10mg(L) , 8mg(D). Poziom dawki -4 5mg(L), 4mg(D).Poziom dawki -5 2,5mg(L) , nie dotyczy(D). a Dawkowanie można zmniejszać niezależnie dla obu produktów.Trombocytopenia. Jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się do < 25 × 10[9]/l zalecane postępowanie -przerwanie leczenia lenalidomidem do końca cyklu[a] .Jeśli liczba płytek krwi powróci do ≥ 50 × 10[9]/l zalecane postępowanie - wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce o 1 poziom mniejszej w następnym cyklu leczenia[. a] Jeżeli toksyczność ograniczająca dawkę (ang. DLT - dose limiting toxicity) wystąpi > 15. dnia cyklu, podawanie lenalidomidu zostanie przerwane przynajmniej do końca danego 28-dniowego cyklu. Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia. Jeśli ANC najpierw zmniejszy się do < 0,5 × 10[9]/l Powróci do ≥ 1 × 10[9]/l i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością , Zalecane postępowanie[a] - Przerwanie leczenia lenalidomidem ,wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę. Jeśli ANC Powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia, - zalecane postępowanie[a] , wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę. Jeśli ANC ponownie zmniejszy się poniżej < 0,5 × 10[9]/l ,powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l -Zalecane postępowanie[a] - przerwanie leczenia lenalidomidem, wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę. a Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu. W przypadku toksyczności hematologicznej, dawkę lenalidomidu można przywrócić do kolejnego wyższego poziomu (dawka nie może przekroczyć dawki początkowej) w zależności od poprawy czynności szpiku kostnego (brak toksyczności hematologicznej przez przynajmniej 2 kolejne cykle: wartość ANC ≥1,5 × 10[9]/l, liczba płytek krwi ≥ 100 × 10[9]/l na początku nowego cyklu). Lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, z kontynuacją w postaci leczenia lenalidomidem i deksametazonem do wystąpienia progresji choroby, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu . Leczenie początkowe: lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, jeśli wartość ANC wynosi < 1,0 × 10[9]/l i (lub) liczba płytek krwi wynosi < 50 × 10[9]/l. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 14. każdego 21-dniowego, w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Bortezomib należy podawać we wstrzyknięciu podskórnym (1,3 mg/m2 powierzchni ciała) dwa razy w tygodniu w dniach 1., 4., 8. i 11. każdego 21-dniowego cyklu. Dodatkowe informacje na temat dawkowania, schematu podawania i dostosowywania dawki produktów stosowanych razem z lenalidomidem, i odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego; Zaleca się przeprowadzenie maksymalnie ośmiu 21-dniowych cykli leczenia (24 tygodnie leczenia początkowego). Kontynuacja leczenia: lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do wystąpienia progresji ; Kontynuowanie podawania lenalidomidu w dawce 25 mg doustnie raz na dobę w dniach od 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli w skojarzeniu z deksametazonem. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Etapy zmniejszania dawki Lenalidomida; ; Dawka początkowa 25mg; Poziom dawki -1; 20mg; Poziom dawki -2; 15 mg. Poziom dawki -3; 10mg. Poziom dawki -4; 5mg. Poziom dawki -5; 2,5mg. a Dawkowanie można zmniejszać niezależnie dla wszystkich produktów.Trombocytopenia. Jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się do < 30 × 10[9]/l ,Powróci do ≥ 50 × 10[9]/l - Zalecane postępowanie: Przerwanie leczenia lenalidomidem. Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę. Jeśli liczba płytek krwi -Ponownie zmniejszy się poniżej 30 × 10[9]/l , powróci do ≥ 50 × 10[9]/l – zalecane postępowanie- przerwanie leczenia lenalidomidem; wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę. Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia. Jeśli ANC Najpierw zmniejszy się do < 0,5 × 10[9]/l ; Powróci do ≥ 1 × 10[9]/l i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością - Zalecane postępowanie a - Przerwanie leczenia lenalidomidem, wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę. Jeśli ANC powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia - Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę. Jeśli

ANC ponownie zmniejszy się poniżej < 0,5 × 10[9]/l , powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l - Zalecane postępowanie[a] - Przerwanie leczenia lenalidomidem, wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę. [a] Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu. Lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, z kontynuacją w postaci leczenia podtrzymującego lenalidomidem, u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu ; Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi < 1,5 × 10[9]/l i (lub) liczba płytek krwi wynosi < 75 × 10[9]/l. Zalecana dawka ; Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli, przez nie więcej niż 9 cykli. Zalecana dawka melfalanu wynosi 0,18 mg/kg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka prednizonu wynosi 2 mg/kg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4. powtarzanych 28-dniowych cykli. Pacjenci, którzy ukończą 9 cykli lub którzy nie mogą ukończyć leczenia skojarzeniu z powodu nietolerancji, leczeni są lenalidomidem w monoterapii, według schematu: 10 mg raz na dobę doustnie w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli do progresji choroby. Etapy zmniejszenia dawki ; Lenalidomid (L), Melfalan (M), Prednizon (P): Dawka początkowa ;(L) -10MG;(M) - 0,18 mg/kg ; (P) - 2 mg/kg. Poziom dawki -1; (L)705mg, (M) - 0,14 mg/kg; (P) - 1 mg/kg. Poziom dawki -2; (L) – 5mg, (M) - 0,10 mg/kg, (P) - 0,5 mg/kg. Poziom dawki -3; (L) – 2,5mg; (M) – nie dotyczy, (P) - 0,25 mg/kg. a Jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) i utrzymać dawkę lenalidomidu. Trombocytopenia. Jeśli liczba płytek krwi najpierw zmniejszy się do < 25 × 10[9]/l , powróci do ≥ 25 × 10[9]/l , zalecane postępowanie - przerwanie leczenia lenalidomidem, wznowienie leczenia lenalidomidem i melfalanem w dawce na poziomie -1 w następnym cyklu leczenia. Jeśli liczba płytek krwi ponownie zmniejszy się poniżej 30 × 10[9]/l, zalecane postępowanie - przerwanie leczenia lenalidomidem. Jeśli liczba płytek krwi powróci do ≥ 30 × 10[9]/l - zalecane postępowanie, wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę. Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia. Jeśli ANC Najpierw zmniejszy się do < 0,5 × 10[9]/la , powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością - zalecane postępowanie a - przerwanie leczenia lenalidomidem , wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę. Jeśli ANC powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia , zalecane postępowanie a - wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę. Jeśli ANC ponownie zmniejszy się poniżej < 0,5 × 10[9]/l, powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l, zalecane postępowanie a- przerwanie leczenia lenalidomidem , wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę.[a] Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu. Lenalidomid w leczeniu podtrzymującym pacjentów po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ang. ASCT – autologous stem cell transplantation). Leczenie podtrzymujące lenalidomidem należy rozpoczynać po odpowiednim znormalizowaniu parametrów hematologicznych po ASCT u pacjentów niewykazujących dowodów na progresję choroby. Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli ANC wynosi < 1,0 × 10[9]/l i (lub) liczba płytek krwi wynosi < 75 × 10[9]/l. Zalecana dawka. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę bez przerwy (w dniach 1–28 powtarzanych 28 dniowych cykli) do progresji choroby lub nietolerancji. Po 3 cyklach lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym dawkę można zwiększyć do 15 mg doustnie raz na dobę, jeżeli będzie dobrze tolerowany. Etapy zmniejszania dawki. Dawka początkowa (10 mg). Poziom dawki – 1 5mg. Poziom dawki-2 5 mg (dni 1–21 co 28 dni). Poziom dawki -3 nie dotyczy. Dawka zwiększona(15 mg)[a] . Poziom dawki– 1 10mg. Poziom dawki – 2 5mg. Poziom dawki -3 5 mg (dni 1–21 co 28dni). Dawka początkowa / dawka zwiększona -nie podawać dawki mniejszej niż 5 mg (dni 1–21 co 28 dni).Trombocytopenia. Jeśli liczba płytek krwi Zmniejszy się do < 30 × 10[9]/l , Powróci do ≥ 30 × 10[9]/l - Zalecane postępowanie - przerwanie leczenia lenalidomidem , wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę. Jeśli liczba płytek krwi ponownie zmniejszy się poniżej 30 × 10[9]/l , powróci do ≥ 30 × 10[9]/l - zalecane postępowanie - przerwanie leczenia lenalidomidem , wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie raz na dobę. Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia. Jeśli ANC Zmniejszy się do < 0,5 × 10[9]/l ,powróci do ≥ 0,5 ×10[9]/1 - zalecane postępowanie a - przerwanie leczenia lenalidomidem, wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę. Jeśli ANC ponownie zmniejszy się poniżej < 0,5 × 10[9]/l , powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l - zalecane postępowanie a- przerwanie leczenia lenalidomidem, wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie na dobę.[a] Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu.Szpiczak mnogi u pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi < 1,0 × 10[9]/l i (lub) liczba płytek krwi wynosi < 75 × 10[9]/l lub < 30 × 10[9]/l, w zależności od nacieczenia szpiku kostnego przez komórki plazmatyczne. Zalecana dawka. Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 4., 9. do 12. i 17. do 20. każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle leczenia, a następnie 40 mg raz na dobę w dniach 1.-4. co 28 dni. Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić, jaką dawkę deksametazonu zastosować, biorąc pod uwagę stan pacjenta oraz nasilenie choroby. Etapy zmniejszenia dawki . Dawka początkowa ;25mg, poziom dawki -1 15mg; poziom dawki -2 10mg; poziom dawki -3 5mg .Trombocytopenia. Jeśli liczba płytek krwi najpierw zmniejszy się do < 30 × 10[9]/l, powróci do ≥ 30 × 10[9]/l - Zalecane postępowanie - przerwanie leczenia lenalidomidem , wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1. Jeśli liczba płytek krwi ponownie zmniejszy się poniżej 30 × 10[9]/l , powróci do ≥ 30 × 10[9]/l - zalecane postępowanie - przerwanie leczenia lenalidomidem , wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2 lub -3) raz na dobę. Nie stosować dawek poniżej 5 mg na dobę. Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia . Jeśli ANC najpierw zmniejszy się do < 0,5 × 10[9]/l, powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l i neutropenia jest jedyną obserwowaną toksycznością - zalecane postępowanie[a] - zalecane postępowanie - przerwanie leczenia lenalidomidem , wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce początkowej raz na dobę. Jeśli ANC powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l i występują toksyczności hematologiczne zależne od dawki inne niż neutropenia , zalecane postępowanie[a] - wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na poziomie -1 raz na dobę. Jeśli ANC ponownie zmniejszy się poniżej < 0,5 × 10[9]/l , powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l - zalecane postępowanie[a] - przerwanie leczenia lenalidomidem ,wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1, -2 lub -3). [a] Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor) i utrzymać dawkę lenalidomidu. Zespoły mielodysplastyczne (MDS). Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi < 0,5 × 10[9]/l i (lub) liczba płytek krwi wynosi < 25 × 10[9]/l. Zalecana dawka; zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli. Etapy zmniejszenia dawki. Dawka początkowa 10 mg raz na dobę w dniach 1. do 21., co 28 dni. Poziom dawki -1 5 mg raz na dobę w dniach 1. do 28., co 28 dni . Poziom dawki -2 2,5 mg raz na dobę w dniach 1. do 28., co 28 dni. Poziom dawki -3 2,5 mg co drugi dzień w dniach 1. do 28., co 28 dni . Trombocytopenia. Jeśli liczba płytek krwi spadnie do < 25 × 10[9]/l , powróci do ≥ 25 × 10[9]/l - < 50 × 10[9]/l przynajmniej dwa razy w ciągu ≥ 7 dni, lub jeżeli liczba płytek w którymkolwiek momencie ponownie wzrośnie do ≥ 50 × 10[9]/l - Zalecane postępowanie - przerwanie

leczenia lenalidomidem ,wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1, -2 lub -3). Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia. Jeśli ANC spadnie do < 0,5 × 10[9]/l , powróci do ≥ 0,5 × 10[9]/l - zalecane postępowanie - przerwanie leczenia lenalidomidem , wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1, -2 lub -3). Przerwanie stosowania lenalidomidu .Należy przerwać stosowanie lenalidomidu u pacjentów, u których nie wystąpiła przynajmniej minimalna odpowiedź ze strony komórek erytroidalnych w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, objawiająca się przynajmniej 50% spadkiem konieczności przeprowadzania przetoczeń lub, przy braku przetoczeń, zwiększonym o 1 g/dl stężeniem hemoglobiny. Chłoniak grudkowy (FL); Nie wolno rozpoczynać leczenia lenalidomidem, jeśli wartość ANC wynosi < 1 × 10[9]/l i (lub) liczba płytek krwi wynosi < 50 × 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/m2 dożylnie (iv.) 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 zmniejszenia 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. Trombocytopenia. Jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się do < 50 × 10[9]/l, powróci do ≥ 50 × 10[9]/l -zalecane postępowanie - przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu, wznowienie leczenia w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1) . Jeśli liczba płytek krwi ponownie zmniejszy się poniżej 50 × 10[9]/l , powróci do ≥ 50 × 10[9]/l - zalecane postępowanie - przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu .Wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2, -3). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -3. Liczba bezwzględna neutrofili (ANC) – neutropenia . Jeśli ANC spadnie do < 1,0 × 10[9]/l przynajmniej na 7 dni lub spadnie do < 1,0 × 10[9]/l z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała ≥ 38,5°C), lub spadnie do < 0,5 × 10[9]/l - zalecane postępowaniea - przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu. Jeśli ANC powróci do ≥ 1,0 × 10[9]/l - zalecane postępowaniea- wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -1). Jeśli ANC ponownie zmniejszy się poniżej 1,0 × 10[9]/l na co najmniej 7 dni lub spadnie do < 1,0 × 10[9]/l z towarzyszącą gorączką (temperatura ciała ≥ 38,5°C), lub spadnie do < 0,5 × 10[9]/l , powróci do ≥ 1,0 × 10[9]/l - zalecane postępowanie [a] - przerwanie leczenia lenalidomidem i wykonywanie pełnej morfologii krwi nie rzadziej niż raz w tygodniu , wznowienie leczenia lenalidomidem w dawce na następnym niższym poziomie (poziom dawki -2, -3). Nie stosować dawek poniżej poziomu dawki -3.[a] Wedle uznania lekarza, jeżeli neutropenia jest jedynym działaniem toksycznym przy dowolnej dawce, należy dodać czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). Chłoniak grudkowy (FL). 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 miejscowym standardem postępowania do czasu wyrównania nieprawidłowości elektrolitowych. Może być konieczne leczenie z zastosowaniem rasburykazy w celu złagodzenia hiperurykemii. 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.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 działania 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 ≤ 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. Wszystkie wskazania. Przy wystąpieniu działań toksycznych 3. lub 4. stopnia, których wystąpienie zostało uznane za związane ze stosowaniem lenalidomidu, należy przerwać leczenie i ponownie je rozpocząć w mniejszej dawce po ustąpieniu objawów toksyczności do poziomu ≤ 2., według uznania lekarza. Przy wystąpieniu wysypki skórnej 2. lub 3. stopnia należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie stosowania lenalidomidu. Stosowanie lenalidomidu należy przerwać w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki 4. stopnia, wysypki związanej ze złuszczaniem się skóry, wysypki związanej z powstawaniem pęcherzy, lub w przypadku podejrzenia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS - Stevens-Johnson Syndrome), toksycznej rozpływnej martwicy naskórka (ang. TEN - Toxic Epidermal Necrolysis) lub wysypki polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (ang. DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Jeżeli leczenie zostało przerwane z powodu wystąpienia tych objawów, nie należy go wznawiać po ich ustąpieniu.Szczególne grupy pacjentów Dzieci i młodzież. Produktu leczniczego Polalid nie należy stosować u dzieci w wieku od 0 do 18 lat, ze względu na bezpieczeństwo stosowania. Osoby w podeszłym wieku; Aktualnie dostępne dane dotyczące farmakokinetyki . Lenalidomid był stosowany w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku do 91 lat oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi w wieku do 95 lat. Ze względu na większe prawdopodobieństwo wystąpienia zmniejszonej rezerwy czynnościowej nerek u pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność podczas doboru dawki oraz kontrolować czynność nerek. Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu ; Pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych należy dokładnie zbadać przed decyzją o wdrożeniu leczenia . U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, dawka początkowa deksametazonu to 20 mg/dobę w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28-dniowego cyklu. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim w wieku 75 lat i starszych, którzy otrzymywali lenalidomid, częściej występowały ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane, które prowadziły do przerwania leczenia. Leczenie skojarzone lenalidomidem było gorzej tolerowane u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim w wieku powyżej 75 lat, niż u pacjentów młodszych. W grupie tej większy odsetek pacjentów przerwał leczenie w związku z nietolerancją (działanie niepożądane 3. lub 4. stopnia oraz ciężkie działania niepożądane), w porównaniu do pacjentów w wieku <75 lat. Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia Odsetek pacjentów ze szpiczakiem mnogim w wieku 65 lub więcej lat nie różnił się istotnie pomiędzy grupami otrzymującymi lenalidomid z deksametazonem, a placebo i deksametazon. Nie obserwowano ogólnej różnicy

w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy tymi pacjentami a pacjentami młodszymi, jednak nie można wykluczyć większej podatności osób starszych na działania niepożądane. Zespoły mielodysplastyczne; Nie obserwowano ogólnej różnicy w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności pomiędzy pacjentami w wieku powyżej 65 lat, a pacjentami młodszymi. Chłoniak grudkowy; u pacjentów z chłoniakiem grudkowym leczonych lenalidomidem w połączeniu 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 cięższymi zaburzeniami czynności nerek może wystąpić obniżona tolerancja na leczenie. Należy zachować ostrożność podczas doboru dawki i wskazane jest kontrolowanie czynności nerek. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi lub chłoniakiem grudkowym nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcowym stadium niewydolności nerek, w początkowym okresie leczenia oraz w czasie leczenia zaleca się następujące dostosowanie dawki. Nie ma doświadczenia z pacjentami w krańcowym stadium niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min, konieczna dializa) z III fazy badań klinicznych. Szpiczak mnogi ;czynność nerek (Cl[k])/ Dostosowanie dawki; Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ≤ Cl[k] < 50 ml/min.)/ 10 mg raz na dobę[1] ; Ciężkie zaburzenia czynności nerek (Cl[k] < 30 ml/min., bez konieczności dializowania)/ ,5 mg raz na dobę[2] 15 mg co drugi dzień; Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) (Cl[k] < 30 ml/min., konieczność dializowania) / 5 mg raz na dobę. W dniach dializowania dawkę należy podawać po dializie.[1] Dawkę można zwiększyć po 2 cyklach do 15 mg raz na dobę przy braku odpowiedzi na leczenie i przy dobrej tolerancji leczenia ze strony pacjenta. [2] W krajach, w których dostępny jest produkt w kapsułkach o mocy 7,5 mg. Zespoły mielodysplastyczne; czynność nerek (Cl[k])/ dostosowanie dawki ; Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ≤ Cl[k] < 50 ml/min.)/ Dawka początkowa 5 mg raz na dobę (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli); Poziom dawki -1[*] 2,5 mg raz na dobę (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli); Dawka na poziomie -2[*] 2,5 mg co drugi dzień (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (Cl[k] < 30 ml/min., bez konieczności dializowania)/ dawka początkowa 2,5 mg raz na dobę (w dniach 1 do 21 powtarzanych 28-dniowych cykli); poziom dawki -1[*] 2,5 mg co drugi dzień (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli) ; poziom dawki -2[*] 2,5 mg dwa razy w tygodniu (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli). Krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) (Cl[k] < 30 ml/min., konieczność dializowania) w dniach dializowania, dawkę należy podawać po dializie/ dawka początkowa 2,5 mg raz na dobę (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli) ; poziom dawki -1[*] 2,5 mg co drugi dzień (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli) ; poziom dawki -2[*] 2,5 mg dwa razy w tygodniu (w dniach 1. do 28. powtarzanych 28-dniowych cykli).[*] Zalecane etapy zmniejszania dawki w trakcie leczenia i ponownego rozpoczynania leczenia, w celu przeciwdziałania neutropenii lub trombocytopenii 3. lub 4. stopnia, lub innemu działaniu toksycznemu 3. lub 4. stopnia uznanym za związane z leczeniem lenalidomidem, jak opisano wyżej. [*]Chłoniak grudkowy; czynność nerek (Cl[k])/ dostosowanie dawki (w dniach 1. do 21. powtarzanych 28-dniowych cykli) ; Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (30 ≤ Cl[k] < 60 ml/min) / 10 mg raz na dobę[1,2] ; ciężkie zaburzenia czynności nerek(Cl[k] < 30 ml/min, bez konieczności dializowania) / brak danych[3] ; krańcowe stadium niewydolności nerek (ESRD) (Cl[k] < 30 ml/min, konieczność dializowania) brak danych[3. 1] .Dawkę można zwiększyć po 2 cyklach do 15 mg raz na dobę, jeśli pacjent toleruje leczenie.[2] 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.[3] Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ESRD wykluczano z udziału w badaniu. Po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem, dalsza modyfikacja dawki lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek powinna być oparta na indywidualnej tolerancji pacjenta na leczenie, w sposób opisany powyżej. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby ; Lenalidomid nie był oficjalnie badany u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nie ma szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania. Sposób podawania ; podanie doustne. Lek Polalid w kapsułkach należy zażywać doustnie, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia, w którym zaplanowane zostało podanie produktu. Kapsułek nie wolno otwierać, łamać ani rozgryzać. Kapsułki należy połykać w całości, najlepiej popijając wodą; można je przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. W celu wyjęcia kapsułki z blistra, kapsułkę należy nacisnąć wyłącznie z jednej strony, zmniejszając w ten sposób ryzyko jej zniekształcenia lub uszkodzenia. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, kobiety w ciąży, kobiety mogące zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** W przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy przed rozpoczęciem leczenia 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, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Lenalidomid wywoływał u małp wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie. W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi. Wszystkie pacjentki muszą spełniać warunki programu zapobiegania ciąży, chyba że istnieją wiarygodne dowody, że pacjentka nie może zajść w ciążę. Kryteria określające kobiety niemogące zajść w ciążę ; pacjentka lub partnerka pacjenta jest uznawana za mogącą zajść w ciążę, chyba że spełnia co najmniej jedno z poniższych kryteriów: wiek ≥ 50 lat i naturalny brak menstruacji przez ≥ 1 rok (Brak menstruacji po leczeniu; przeciwnowotworowym lub w czasie karmienia piersią nie wyklucza możliwości zajścia w ciążę); przedwczesna niewydolność jajników potwierdzona przez specjalistę ginekologa; uprzednia obustronna resekcja jajników z jajowodami lub histerektomia; genotyp XY, zespół Turnera, agenezja macicy. Poradnictwo ; Lenalidomid jest przeciwwskazany u kobiet mogących zajść w ciążę, jeśli nie zostały spełnione wszystkie z poniższych warunków: pacjentka rozumie oczekiwane ryzyko teratogenności dla nienarodzonego dziecka; pacjentka rozumie konieczność stosowania skutecznej antykoncepcji bez przerwy przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, przez cały okres trwania leczenia i przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia; nawet jeśli u kobiety w wieku rozrodczym wystąpi brak menstruacji, musi ona przestrzegać wszystkich zaleceń dotyczących skutecznej antykoncepcji; pacjentka jest w stanie stosować i przestrzegać skutecznych metod antykoncepcji; pacjentka została poinformowana i zrozumiała potencjalne następstwa ciąży oraz konieczność natychmiastowej konsultacji w przypadku podejrzenia zajścia w ciążę; pacjentka rozumie konieczność rozpoczęcia leczenia zaraz po wydaniu lenalidomidu poprzedzonym uzyskaniem ujemnego wyniku testu ciążowego; pacjentka rozumie konieczność i zgadza się na wykonywanie testów ciążowych przynajmniej co 4 tygodnie, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów; pacjentka potwierdza, że rozumie zagrożenia i niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem lenalidomidu. W przypadku mężczyzn zażywających lenalidomid, dane dotyczące farmakokinetyki wykazały, że lenalidomid jest obecny w spermie ludzkiej w skrajnie małym stężeniu w trakcie leczenia oraz, że jest niewykrywalny w spermie ludzkiej po 3 dniach od zakończenia podawania substancji zdrowemu mężczyźnie . W ramach środków ostrożności oraz biorąc pod uwagę szczególne populacje z wydłużonym czasem wydalania, jak w przypadku zaburzeń czynności nerek, wszyscy mężczyźni zażywający lenalidomid muszą spełniać następujące warunki: zrozumieć oczekiwane ryzyko teratogenności leku w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę; zrozumieć konieczność używania prezerwatyw w przypadku pożycia seksualnego z kobietą w ciąży lub z kobietą mogącą zajść w ciążę, niestosującą skutecznych środków antykoncepcyjnych (nawet jeżeli mężczyzna w przeszłości poddał się zabiegowi wazektomii) w

czasie leczenia i przez co najmniej 7 dni od podania ostatniej dawki i (lub) zakończenia leczenia; zrozumieć, że jeżeli partnerka zajdzie w ciążę w czasie kiedy mężczyzna przyjmuje produkt Polalid lub w krótkim czasie po zaprzestaniu stosowania produktu Polalid, mężczyzna powinien jak najszybciej poinformować o tym fakcie swojego lekarza prowadzącego, oraz zaleca się, by partnerka została skierowana do lekarza specjalizującego się lub mającego doświadczenie w zakresie teratologii, w celu przeprowadzenia badań oraz uzyskania porady. W przypadku kobiet mogących zajść w ciążę lekarz przepisujacy lek musi upewnić się, że:pacjentka przestrzega zasad programu zapobiegania ciąży, w tym uzyskać potwierdzenie odpowiedniego poziomu zrozumienia; pacjentka wyraziła zgodę na wspomniane powyżej warunki. Antykoncepcja ; kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem i nawet w przypadku przerwy w stosowaniu leku, jeśli pacjentka nie zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzanej co miesiąc. Jeśli pacjentka nie stosowała skutecznej antykoncepcji, musi zostać skierowana do właściwie przeszkolonego pracownika ochrony zdrowia w celu uzyskania porady dotyczącej zapobiegania ciąży, by można było rozpocząć stosowanie antykoncepcji. Odpowiednie metody zapobiegania ciąży mogą obejmować następujące przykłady: implanty;system terapeutyczny domaciczny (IUS) uwalniający lewonorgestrel; octan medroksyprogesteronu w postaci depot;sterylizacja przez podwiązanie jajowodów; pożycie seksualne tylko z mężczyzną po wazektomii; wazektomia musi zostać potwierdzona dwoma ujemnymi badaniami spermy; pigułki hamujące owulację, zawierające tylko progesteron (tzn. dezogestrel). Ze względu na zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów ze szpiczakiem mnogim zażywających lenalidomid w terapii skojarzonej i w mniejszym stopniu u pacjentów ze szpiczakiem mnogim oraz zespołami mielodysplastycznymi przyjmującymi lenalidomid w monoterapii, stosowanie dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych nie jest zalecane. Jeśli pacjentka aktualnie stosuje dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, powinna przejść na jedną ze skutecznych metod wymienionych powyżej. Ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej utrzymuje się przez 4−6 tygodni po zakończeniu stosowania dwuskładnikowych doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednoczesne stosowanie deksametazonu może zmniejszać skuteczność steroidowych środków antykoncepcyjnych. Implanty i systemy terapeutyczne domaciczne uwalniające lewonorgestrel wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zakażenia w trakcie ich umieszczania oraz nieregularnym krwawieniem z pochwy. Należy rozważyć profilaktyczne podanie antybiotyków, szczególnie u pacjentek z neutropenią. Zwykle nie zaleca się stosowania wewnątrzmacicznych wkładek uwalniających miedź ze względu na potencjalne ryzyko zakażenia w trakcie ich umieszczania i utratę krwi menstruacyjnej, co może pogorszyć stan pacjentów z neutropenią lub trombocytopenią. Testy ciążowe ; u kobiet mogących zajść w ciążę trzeba wykonać pod nadzorem personelu medycznego testy ciążowe o minimalnej czułości 25 mIU/ml zgodnie z lokalną praktyką, jak opisano poniżej. Wymóg ten obejmuje kobiety mogące zajść w ciążę, które praktykują bezwzględną i ciągłą abstynencję seksualną. W idealnym przypadku test ciążowy, wypisanie recepty i wydanie leku powinny odbyć się tego samego dnia. Lenalidomid powinien zostać wydany kobietom mogącym zajść w ciążę w ciągu 7 dni od jego przepisania. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest przeprowadzenie testu ciążowego pod nadzorem personelu medycznego w trakcie wizyty, podczas której przepisany został lenalidomid, lub na 3 dni przed wizytą u lekarza przepisującego lek, jeśli pacjentka stosowała skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 4 tygodnie. Test musi potwierdzić, że pacjentka nie jest w ciąży w trakcie rozpoczynania leczenia lenalidomidem. Obserwacja i zakończenie leczenia; test ciążowy wykonywany pod nadzorem lekarza musi być powtarzany przynajmniej co 4 tygodnie, w tym co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Testy ciążowe powinny być wykonywane w dniu wizyty, podczas której przepisano lek, lub 3 dni przed wizytą u lekarza przepisującego lek. Dodatkowe środki ostrożności ; Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie przekazywali tego leku innej osobie oraz aby zwrócili wszelkie niewykorzystane kapsułki do apteki po zakończeniu leczenia, w celu bezpiecznego ich usunięcia. Podczas leczenia lenalidomidem oraz przez 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 .Materiały edukacyjne, ograniczenia w zakresie przepisywania oraz wydawania leku . W celu ułatwienia pacjentom uniknięcia ekspozycji płodu na lenalidomid podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dostarczy pracownikom ochrony zdrowia materiały edukacyjne, aby podkreślić ostrzeżenia dotyczące oczekiwanej teratogenności lenalidomidu, dostarczyć porady na temat antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia i dostarczyć wskazówek na temat konieczności wykonywania testów ciążowych. Osoba przepisująca lek musi poinformować pacjentów płci męskiej i żeńskiej o znanym zagrożeniu związanym z działaniem teratogennym oraz o ścisłych zasadach dotyczących zapobiegania ciąży określonych w Programie Zapobiegania Ciąży, a także przekazać odpowiednią ulotkę edukacyjną dla pacjenta, wypełnić kartę pacjenta i (lub) narzędzie równoważne, zgodne z wdrożonym krajowym systemem kart pacjentów. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji został wprowadzony w porozumieniu z odpowiednimi władzami krajowymi. Krajowy system kontrolowanej dystrybucji obejmuje wykorzystanie kart pacjenta i (lub) równoważnego narzędzia do kontrolowania przepisywania i (lub) wydawania leku oraz zbierania szczegółowych danych związanych ze wskazaniem, mający na celu dokładne kontrolowanie wykorzystania produktu poza wskazaniami na terenie danego kraju. W sytuacji idealnej, wystawienie recepty oraz wydanie leku powinno mieć miejsce tego samego dnia. Wydanie leku kobietom mogącym zajść w ciążę powinno nastąpić w czasie 7 dni od wystawienia recepty, po przeprowadzeniu nadzorowanego przez pracownika ochrony zdrowia testu ciążowego z wynikiem negatywnym. Kobietom mogącym zajść w ciążę można przepisać produkt leczniczy maksymalnie na 4 tygodnie leczenia, zgodnie ze schematami dawkowania stosowanymi w zarejestrowanych wskazaniach, natomiast wszystkim pozostałym pacjentom maksymalnie na 12 tygodni leczenia. Inne specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania ; zawał mięśnia sercowego ; u pacjentów przyjmujących lenalidomid zgłaszano przypadki zawału mięśnia sercowego, szczególnie u tych ze znanymi czynnikami ryzyka oraz w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia u pacjentów stosujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem. Pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy - powinni zostać poddani dokładnej obserwacji, oraz należy podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Epizody choroby zakrzepowo-zatorowej żył i tętnic ; ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej) jest podwyższone w związku ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Obserwowano mniejsze ryzyko wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim, zespołami mielodysplastycznymi, leczenie lenalidomidem w monoterapii było związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (głównie zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej) w porównaniu do pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu . Ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic (głównie zawału mięśnia sercowego i epizodów naczyniowo-mózgowych) jest podwyższone w związku ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. Obserwowano mniejsze ryzyko w przypadku stosowania lenalidomidu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. Częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej tętnic była mniejsza u pacjentów leczonych lenalidomidem w monoterapii niż u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu. W związku z tym, pacjenci ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej – w tym z wcześniejszymi epizodami zakrzepicy – powinni być poddani dokładnej obserwacji. Należy

podjąć działania mające na celu minimalizację wszystkich czynników ryzyka, w przypadku których jest to możliwe (np. palenie, nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia). Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody choroby zakrzepowo-zatorowej mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów. Z tego względu czynniki wpływające na erytropoezę lub inne leki mogące zwiększać ryzyko zakrzepicy, takie jak hormonalna terapia zastępcza, powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid i deksametazon. Przy stężeniu hemoglobiny powyżej 12 g/dl należy zakończyć leczenie czynnikami wpływającymi na erytropoezę. Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe choroby zakrzepowo-zatorowej. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali się do lekarza, jeśli zaobserwują następujące objawy: duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęki nóg lub ramion. Zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwzakrzepowych, zwłaszcza u pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zakrzepicy. Decyzję dotyczącą profilaktyki przeciwzakrzepowej należy podjąć po starannej ocenie czynników ryzyka u danego pacjenta. Jeżeli u pacjenta występują jakiekolwiek epizody choroby zakrzepowo-zatorowej, należy przerwać leczenie i rozpocząć standardową terapię przeciwzakrzepową. Po ustabilizowaniu pacjenta w terapii przeciwzakrzepowej i po opanowaniu wszelkich objawów choroby zakrzepowo-zatorowej, zgodnie z oceną ryzyka i potencjalnych korzyści, można ponownie podjąć leczenie lenalidomidem w pierwotnej dawce. Pacjent podczas leczenia lenalidomidem powinien stosować terapię przeciwzakrzepową. 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 trombocytopenia ; głównymi działaniami toksycznymi ograniczającymi dawkę lenalidomidu są neutropenia i trombocytopenia. W celu kontrolowania cytopenii należy wykonywać oznaczenia morfologii krwi obejmujące liczbę krwinek białych z rozmazem, liczbę płytek krwi, stężenie hemoglobiny i hematokryt przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem, co tydzień przez pierwsze 8 tygodni leczenia, a następnie co miesiąc. U pacjentów z chłoniakiem 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. Konieczne może być przerwanie podawania produktu leczniczego i (lub) zmniejszenie dawki. W przypadku wystąpienia neutropenii, lekarz powinien rozważyć w leczeniu pacjenta zastosowanie czynników wzrostu. Należy poinformować pacjentów o konieczności natychmiastowego zgłaszania epizodów gorączki. Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienie z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków, mogących wywoływać krwawienie. Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania lenalidomidu z innymi produktami o działaniu mielosupresyjnym. Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem ; Działania niepożądane zgłoszone w badaniu CALGB 100104 obejmowały zdarzenia po zastosowaniu dużej dawki melfalanu i po ASCT (HDM/ASCT) oraz zdarzenia z okresu leczenia podtrzymującego. Podczas drugiej analizy zidentyfikowano zdarzenia, które wystąpiły po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu IFM 2005-02 obejmowały wyłącznie okres leczenia podtrzymującego. Ogólnie neutropenię 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem niż w grupach placebo w dwóch badaniach oceniających leczenie podtrzymujące lenalidomidem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim (ang. NDMM – newly diagnosed multiple myeloma) po ASCT (odpowiednio, 32,1% i 26,7% [16,1% i 1,8% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 16,4% i 0,7% w badaniu IFM 2005-02). Działania niepożądane związane z neutropenią występujące w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia lenalidomidem zgłaszano, odpowiednio, u 2,2% pacjentów w badaniu CALGB 100104 i u 2,4% pacjentów w badaniu IFM 2005-02. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z taką samą częstością w grupach otrzymujących podtrzymujące leczenie lenalidomidem i w grupach placebo w obu badaniach (odpowiednio, 0,4% i 0,5% [0,4% i 0,5% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 0,3% i 0% w badaniu IFM 2005-02). Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączki. Konieczne może być przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki . Trombocytopenię stopnia 3. i 4. obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem niż w grupach placebo w dwóch badaniach oceniających leczenie podtrzymujące lenalidomidem u pacjentów z NDMM po ASCT (odpowiednio, 37,5% i 30,3% [17,9% i 4,1% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 13,0% i 2,9% w badaniu IFM 2005-02). Zaleca się, aby pacjenci i lekarze zwracali szczególną uwagę na objawy podmiotowe i przedmiotowe krwawienia, w tym wybroczyny i krwawienia z nosa, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania leków, mogących wywoływać krwawienie. Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu ; W badaniu SWOG S0777 neutropenię 4. stopnia obserwowano z mniejszą częstością w grupie otrzymującej lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem (RVd) niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy – lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem (Rd) (odpowiednio 2,7% i 5,9%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej schemat RVd i w grupie otrzymującej schemat Rd (odpowiednio 0,0% i 0,4%). Pacjentów należy pouczyć o konieczności szybkiego zgłaszania epizodów gorączki. Konieczne może być przerwanie leczenia i (lub) zmniejszenie dawki. Trombocytopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupie otrzymującej schemat RVd niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 17,2% i 9,4%). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z małymi dawkami deksametazonu, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu ; Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z niższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia niż po zastosowaniu terapii porównawczej (8,5% w grupach Rd [leczenie ciągłe] i Rd18 [leczenie w 18 czterotygodniowych cyklach], w porównaniu do 15% w grupie leczonej melfalanem, prednizonem, talidomidem. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z podobną częstością jak w grupie odniesienia (0,6% u pacjentów z grup Rd i Rd18 leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,7% w grupie otrzymującej melfalan, prednizon, talidomid. Trombocytopenię 3. i 4. stopnia obserwowano rzadziej u pacjentów z grup Rd i Rd18, niż u pacjentów z grupy odniesienia (odpowiednio, 8,1% vs 11,1%). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu ; Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z wyższą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (34,1% w grupie otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid z kontynuacją lenalidomidem [MPR+R] oraz otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid z kontynuacją placebo [MPR+p], w porównaniu do 7,8% w grupie MPp+p; Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (1,7% w grupie MPR+R/MPR+p, w porównaniu do 0,0% w grupie MPp+p; Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z wyższą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (40,4% w grupach MPR+R/MPR+p, w porównaniu do 13,7% w grupie MPp+p. Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia ; Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon; Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim

jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon. Zespoły mielodysplastyczne ; u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczenie lenalidomidem jest związane z częstszym występowaniem neutropenii i trombocytopenii 3. i 4. stopnia w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. 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/rytuksymab. Gorączkę neutropeniczną oraz trombocytopenię 3. lub 4. stopnia częściej obserwowano w grupie leczonej schematem lenalidomid/rytuksymab . Zaburzenia czynności tarczycy ;przypadki niedoczynności i nadczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się optymalną kontrolę współistniejących chorób mających wpływ na czynność tarczycy. Zaleca się kontrolowanie czynności tarczycy na początku i podczas leczenia. Neuropatia obwodowa ; Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu, o którym wiadomo, że może wywoływać ciężką neuropatię obwodową. Nie obserwowano zwiększonej częstości występowania neuropatii obwodowej w powiązaniu ze stosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem lub melfalanem i prednizonem, monoterapią lenalidomidem lub długotrwałym stosowaniem lenalidomidu w leczeniu pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim. Skojarzone leczenie lenalidomidem, dożylnym bortezomibem i deksametazonem u pacjentów zeszpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neuropatii obwodowej. Częstość była niższa, gdy bortezomib podawano podskórnie. Dodatkowe informacje, i ChPL bortezomibu. Reakcja typu „tumour flare" i zespół rozpadu guza ; w związku z działaniem przeciwnowotworowym lenalidomidu mogą wystąpić powikłania w postaci zespołu rozpadu guza (ang. TLS - Tumour Lysis Syndrome). Odnotowano przypadki TLS i reakcje typu „tumour flare" (ang. TFR - Tumour Flare Reaction), w tym przypadki zgonów . Ryzyko TLS i TFR dotyczy pacjentów z dużym rozmiarem guza przed zastosowaniem leczenia. Należy zachować ostrożność rozpoczynając stosowanie lenalidomidu u tych pacjentów. Tacy pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani, szczególnie w 1. cyklu lub w trakcie zwiększania dawki, i należy podjąć u nich odpowiednie środki ostrożności. Chłoniak grudkowy ; zaleca się ścisłe 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. Zaleca się ścisłe 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. Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne ; u pacjentów leczonych lenalidomidem odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej i ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS . Lekarze powinni poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach tych reakcji oraz o konieczności natychmiastowego zwrócenia się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia tych objawów. Należy zakończyć stosowanie lenalidomidu w przypadku wystąpienia obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej, wysypki złuszczającej lub pęcherzowej, lub w przypadku podejrzenia SJS, TEN lub DRESS. Nie należy wznawiać leczenia przerwanego z powodu tych reakcji. W przypadku wystąpienia innych form reakcji skórnej należy, w zależności od stopnia ciężkości, należy rozważyć przerwanie lub zakończenie leczenia. 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 nowotwory pierwotne ; w badaniach klinicznych uprzednio leczonych pacjentów ze szpiczakiem otrzymujących lenalidomid i deksametazon obserwowano zwiększenie częstości drugich nowotworów pierwotnych (ang. SPM - second primary malignancies) (3,98 na 100 osobolat) w porównaniu do grup kontrolnych (1,38 na 100 osobolat). Nieinwazyjne SPM obejmują podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Większość inwazyjnych SPM były to guzy lite. W badaniach klinicznych dotyczących nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego u pacjentów nie kwalifikujących się do przeszczepu obserwowano 4,9-krotne zwiększenie częstości występowania hematologicznych SPM (przypadki ostrej białaczki szpikowej, zespołów mielodysplastycznych) u osób otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem do progresji (1,75 na 100 osobolat) w porównaniu z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (0,36 na 100 osobolat). Obserwowano 2,12-krotne zwiększenie częstości występowania drugich nowotworów pierwotnych litych u osób otrzymujących lenalidomid (9 cykli) w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (1,57 na 100 osobolat) w porównaniu z melfalanem w skojarzeniu z prednizonem (0,74 na 100 osobolat). U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy, częstość występowania hematologicznych SPM (0,16 na 100 osobolat) nie była zwiększona w porównaniu do pacjentów otrzymujących talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem (0,79 na 100 osobolat). Obserwowano 1,3-krotne zwiększenie częstości występowania SPM w postaci guzów litych u osób otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem do progresji lub do 18 miesięcy (1,58 na 100 osobolat) w porównaniu z talidomidem w połączeniu z melfalanem i prednizonem (1,19 na 100 osobolat). U pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim otrzymującym lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem częstość występowania hematologicznych SPM wynosiła 0,00–0,16 na 100 osobolat, natomiast częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 0,21–1,04 na 100 osobolat. Zwiększone ryzyko drugich nowotworów pierwotnych związane z lenalidomidem jest również istotne w przypadku NDMM po przeszczepie komórek macierzystych. Mimo że to ryzyko nie zostało jeszcze w pełni poznane, należy je brać pod uwagę, rozważając lub stosując produkt leczniczy Polalid w takim przypadku. Częstość występowania nowotworów hematologicznych, głównie AML, MDS i nowotworów z komórek B (w tym chłoniaka Hodgkina), wynosiła 1,31 na 100 osobolat w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz 0,58 na 100 osobolat w grupie placebo (1,02 na 100 osobolat w przypadku pacjentów przyjmujących lenalidomid po ASCT oraz 0,60 na 100 osobolat w przypadku pacjentów nieprzyjmujących lenalidomidu po ASCT). Częstość występowania SPM w postaci guzów litych wynosiła 1,36 na 100 osobolat w grupie pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz 1,05 na 100 osobolat w grupie placebo (1,26 na 100 osobolat w przypadku pacjentów przyjmujących lenalidomid po ASCT oraz 0,60 na 100 osobolat w przypadku pacjentów nieprzyjmujących lenalidomidu po ASCT). Przed rozpoczęciem terapii lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po leczeniu z wykorzystaniem dużych dawek melfalanu i autologicznym przeszczepie komórek macierzystych należy uwzględnić ryzyko wystąpienia hematologicznego SPM. Przed leczeniem oraz w trakcie leczenia lekarze powinni dokładnie badać pacjentów używając standardowych onkologicznych metod przesiewowych czy występują u nich drugie nowotwory pierwotne oraz wdrażać leczenie zgodnie ze wskazaniami. Progresja do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku ; Kariotyp ; Zmienne ze stanu początkowego, włączając w to złożone zmiany cytogenetyczne, związane są z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń, u których występuje delecja 5q. W połączonej analizie dwóch badań klinicznych dotyczących stosowania lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, pacjenci ze złożonymi zmianami cytogenetycznymi obciążeni byli najwyższym szacowanym skumulowanym ryzykiem progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (38,6%). Szacowane ryzyko progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8%, w porównaniu do 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną. W związku z tym, stosunek korzyści do ryzyka dla lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi związanymi z delecją 5q oraz złożonymi

nieprawidłowościami cytogenetycznymi pozostaje nieznany. Status genu TP53 ; u 20 do 25% pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi (MDS) niższego ryzyka z delecją 5q występuje mutacja w obrębie genu TP53, która związana jest z większym ryzykiem progresji do ostrej białaczki szpikowej (AML). W analizie post-hoc badania klinicznego (MDS-004) lenalidomidu w zespołach mielodysplastycznych o niskim lub pośrednim-1 ryzyku, uzyskano wartość wskaźnika progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (AML) równą 27,5% u pacjentów pozytywnych w teście IHC- p53 (1% poziom odcięcia w odniesieniu do silnego barwienia jądra komórkowego, z wykorzystaniem immunochemicznego oznaczenia białka p53, jako wyznacznika mutacji w obrębie genu TP53) i 3,6% u pacjentów negatywnych w teście IHC-p53 (p = 0,0038). Drugie nowotwory pierwotne w przebiegu chłoniaka grudkowego ; w badaniu z udziałem pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie indolentnym chłoniakiem nieziarniczym (ang. indolent non-Hodgkin lymphoma, iNHL), w którym uczestniczyli także pacjenci z chłoniakiem grudkowym, nie zaobserwowano podwyższonego ryzyka SPM w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą otrzymującą schemat placebo/rytuksymab. Hematologiczne SPM w postaci ostrej białaczki szpikowej (ang. AML – acute myeloid leukaemia) wystąpiły z częstością 0,29 na 100 osobolat w grupie otrzymującej skojarzenie lenalidomid/rytuksymab i 0,29 na 100 osobolat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab. Częstość występowania hematologicznych i litych SPM (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry) wynosiła 0,87 na 100 osobolat w grupie otrzymującej skojarzenie lenalidomid/rytuksymab i 1,17 na 100 osobolat wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab, 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 leczonych lenalidomidem w terapii skojarzonej odnotowano przypadki niewydolności wątroby (w tym zakończone zgonem): ostra niewydolność wątroby, toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby. Mechanizm ciężkiej hepatotoksyczności wywoływanej lekami jest nieznany, jednak w niektórych przypadkach, przebyte wirusowe zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oraz terapia antybiotykowa mogą stanowić czynniki ryzyka. Często zgłaszano występowanie nieprawidłowych wyników testów czynności wątroby. Zaburzenia czynności wątroby potwierdzone wynikami testów były w zasadzie bezobjawowe i ustępowały po przerwaniu leczenia. Po powrocie parametrów do wartości początkowych, można rozważyć leczenie mniejszą dawką. Lenalidomid jest wydalany przez nerki. U pacjentów z niewydolnością nerek należy szczególnie starannie dobrać dawkę, aby uniknąć nadmiernego wzrostu stężenia leku we krwi, ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych oraz hepatotoksyczności. Należy monitorować czynność wątroby, szczególnie u pacjentów z wirusowym zakażeniem wątroby w wywiadzie, lub w przypadku jednoczesnego stosowania lenalidomidu z produktami leczniczymi, o których wiadomo, że zaburzają czynność wątroby. Zakażenia z neutropenią lub bez neutropenii Pacjenci ze szpiczakiem mnogim są narażeni na zakażenia, włączając zapalenie płuc. U pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano wyższą częstość występowania w porównaniu z pacjentami z NDMM, niekwalifikującymi się do przeszczepu, oraz u pacjentów z NDMM po przeszczepie, otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem w porównaniu z placebo. Zakażenia ≥ 3. stopnia występowały przy neutropenii u mniej niż jednej trzeciej pacjentów. Pacjenci ze znanym ryzykiem zakażenia powinni być ściśle monitorowani. Wszystkich pacjentów należy pouczyć, aby w przypadku pierwszych objawów zakażenia (np. kaszel, gorączka, itd.) skontaktować się z lekarzem, co pozwoli to na wczesne podjęcie leczenia i w efekcie na złagodzenie choroby. Reaktywacja zakażenia wirusowego ; u pacjentów otrzymujących lenalidomid zgłaszano występowanie reaktywacji zakażenia wirusowego, w tym ciężkich przypadków reaktywacji zakażenia wirusem półpaśca lub zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusowego zakończyła się zgonem. W niektórych przypadkach reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca prowadziła do wystąpienia rozsianego półpaśca, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego przez wirusa półpaśca lub ocznej postaci półpaśca, co wymagało tymczasowego wstrzymania lub przerwania podawania lenalidomidu oraz wprowadzenia odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. U pacjentów przyjmujących lenalidomid, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B, rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co skutkowało zakończeniem leczenia lenalidomidem oraz wprowadzeniem odpowiedniego leczenia przeciwwirusowego. Przed rozpoczęciem leczenia lenalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV, zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Należy zachować środki ostrożności, jeśli lenalidomid jest stosowany u pacjentów zakażonych w przeszłości HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich, ale HBsAg negatywnych. Pacjentów tych należy poddać dokładnej obserwacji w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia ; podczas stosowania lenalidomidu odnotowano przypadki postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy), w tym przypadki zakończone zgonem. Występowanie PML notowano w okresie od kilku miesięcy do kilku lat po rozpoczęciu leczenia lenalidomidem. Najczęściej przypadki te zgłaszano u pacjentów przyjmujących jednocześnie deksametazon lub u tych, u których wcześniej stosowano inną chemioterapię immunosupresyjną. Zadaniem lekarza jest regularne kontrolowanie pacjenta oraz uwzględnianie PML w diagnostyce różnicowej u pacjentów z nowymi lub nasilającymi się objawami neurologicznymi oraz objawami kognitywnymi lub behawioralnymi. Lekarz powinien również doradzić pacjentowi, że należy powiedzieć swojemu partnerowi lub opiekunowi o odbywanym leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy. Ocena PML powinna opierać się na badaniu neurologicznym, diagnostyce metodą rezonansu magnetycznego mózgu i analizie płynu mózgowo-rdzeniowego dla DNA JC (JCV) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) lub biopsji mózgu z testowaniem na JCV. Negatywne wyniki PCR JCV nie wykluczają PML. Jeśli nie można postawić alternatywnej diagnozy, wskazane mogą być dalsze obserwacje oraz wykonanie dodatkowych badań. Jeśli podejrzewa się PML, należy wstrzymać dalsze podawanie leku, aż do czasu wykluczenia, że PML nie występuje. Jeśli badania potwierdzą PML, konieczne jest natychmiastowe przerwanie podawania lenalidomidu. Pacjenci z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim ; częstość występowania przypadków nietolerancji (działania niepożądane 3. lub 4. stopnia, ciężkie działania niepożądane, przerwanie leczenia) była wyższa w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat, ze szpiczakiem III stopnia, zgodnie z międzynarodowym systemem stopniowania, sprawnością w skali ECOG ≥ 2 lub klirensem kreatyniny <60 ml/min, przy podawaniu lenalidomidu w terapii skojarzonej. Pacjenci powinni zostać poddani szczególnej obserwacji pod kątem tolerancji lenalidomidu w terapii skojarzonej, z uwzględnieniem wieku, szpiczaka III stopnia zaawansowania, sprawności w skali ECOG ≥ 2 lub klirensu kreatyniny <60 ml/min . Zaćma ; zgłaszano większą częstość występowania zaćmy u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu. Zaleca się regularne kontrolowanie wzroku. Nietolerancja laktozy; kapsułki produktu leczniczego Polalid zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Sód ;Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Streszczenie profilu bezpieczeństwa -Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem .W celu określenia działań niepożądanych w badaniu CALGB 100104 zastosowano podejście

zachowawcze. Opisane działania niepożądane obejmowały zdarzenia po HDM/ASCT oraz zdarzenia z okresu leczenia podtrzymującego. Druga analiza, podczas której zidentyfikowano zdarzenia, które wystąpiły po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego, wskazuje, że częstości opisane mogą być większe niż faktycznie obserwowano podczas okresu leczenia podtrzymującego. Działania niepożądane zgłoszone w badaniu IFM 2005-02 obejmowały wyłącznie okres leczenia podtrzymującego. Ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej (≥5%) podczas stosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż przy stosowaniu placebo. Należały do nich: Zapalenie płuc (10,6%: złożony termin) w badaniu IFM 2005-02, Zakażenie płuc (9,4% [9,4% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego]) w badaniu CALGB 100104. W badaniu IFM 2005-02 do działań niepożądanych obserwowanych częściej podczas stosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż przy stosowaniu placebo należały: neutropenia (60,8%), zapalenie oskrzeli (47,4%), biegunka (38,9%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (34,8%), skurcze mięśni (33,4%), leukopenia (31,7%), astenia (29,7%), kaszel (27,3%), trombocytopenia (23,5%), zapalenie żołądka i jelit (22,5%) i gorączka (20,5%). W badaniu CALGB 100104 do działań niepożądanych obserwowanych częściej podczas stosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym niż przy stosowaniu placebo należały: neutropenia (79,0% [71,9% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego]), trombocytopenia (72,3% [61,6%]), biegunka (54,5% [46,4%]), wysypka (31,7% [25,0%]), zakażenia górnych dróg oddechowych (26,8% [26,8%]), zmęczenie (22,8% [17,9%]), leukopenia (22,8% [18,8%]) i niedokrwistość (21,0% [13,8%]). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. W badaniu SWOG S0777 następujące ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej (≥ 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%). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z niskimi dawkami deksametazonu, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu; ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej (≥5%) podczas stosowania lenalidomidu w połąc skojarzeniu zeniu z małymi dawkami deksametazonu (Rd oraz Rd18), niż przy stosowaniu melfalanu, prednizonu i talidomidu (MPT). Należały do nich: zapalenie płuc (9,8%) , niewydolność nerek (włączając postać ostrą) (6,3%). Do działań niepożądanych obserwowanych częściej w grupach Rd lub Rd18, niż w grupie MPT, należały: biegunka (45,5%), zmęczenie (32,8%), ból pleców (32,0%), astenia (28,2%), zaburzenia snu (27,6%), wysypka (24,3%), osłabione łaknienie (23,1%), kaszel (22,7%), gorączka (21,4%) oraz skurcze mięśni (20,5%). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu; ciężkie działania niepożądane obserwowano częściej (≥5%) u pacjentów otrzymujących melfalan, prednizon i lenalidomid, z następczym podtrzymywaniem lenalidomidem (MPR+R) lub melfalan, prednizon i lenalidomid, z następczą kontynuacją placebo (MPR+p), niż u pacjentów otrzymujących melfalan i prednizon, z następczą kontynuacją placebo (MPp+p). Należały do nich: gorączka neutropeniczna (6,0%) ,niedokrwistość (5,3%). Do działań niepożądanych obserwowanych częściej w grupach MPR+R lub MPR+p, niż w grupie MPp+p, należały: neutropenia (83,3%), niedokrwistość (70,7%), trombocytopenia (70,0%), leukopenia (38,8%), zaparcia (34,0%), biegunka (33,3%), wysypka (28,9%), gorączka (27,0%), obrzęk obwodowy (25,0%), kaszel (24,0%), zmniejszone łaknienie (23,7%) oraz astenia (22,0%). Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia : w dwóch badaniach fazy III kontrolowanych placebo, grupie 353 pacjentów ze szpiczakiem mnogim podawano lenalidomid/deksametazon, natomiast grupie 351 pacjentów podawano placebo/deksametazon. Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi częściej u pacjentów otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, niż u pacjentów otrzymujących placebo/deksametazon były: żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna); neutropenia 4. stopnia. Do obserwowanych działań niepożądanych, które występowały z większą częstością w związku z podawaniem lenalidomidu i deksametazonu, w porównaniu do placebo i deksametazonu, zbiorczo w badaniach klinicznych dotyczących szpiczaka mnogiego (MM-009 oraz MM-010) należą: zmęczenie (43,9%), neutropenia (42,2%), zaparcie (40,5%), biegunka (38,5%), kurcze mięśni (33,4%), niedokrwistość (31,4%), trombocytopenia (21,5%) i wysypka (21,2%). Zespoły mielodysplastyczne ; Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi opiera się na danych pochodzących od 286 pacjentów uczestniczących w jednym badaniu fazy II oraz jednym badaniu fazy III. W badaniu fazy II wszyscy spośród 148 pacjentów otrzymywali lenalidomid. W podwójnie zaślepionej części badania fazy III, 69 pacjentów przyjmowało lenalidomid w dawce 5 mg, 69 pacjentów przyjmowało lenalidomid w dawce 10 mg, a 67 pacjentów przyjmowało placebo. Większość działań niepożądanych występowała podczas pierwszych 16 tygodni leczenia lenalidomidem. Ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały: żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną); neutropenię 3. lub 4. stopnia, gorączkę neutropeniczną oraz trombocytopenię 3. lub 4. stopnia. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi, które występowały częściej w grupach przyjmujących lenalidomid w porównaniu do grupy kontrolnej w badaniu fazy III były neutropenia (76,8%), trombocytopenia (46,4%), biegunka (34,8%), zaparcia (19,6%), nudności (19,6%), świąd (25,4%), wysypka (18,1%), zmęczenie (18,1%) oraz skurcze mięśni (16,7%). Chłoniak grudkowy. Ogólny profil bezpieczeństwa lenalidomidu w połączeniu 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 lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą otrzymującą schemat placebo/rytuksymab, 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 lenalidomid/rytuksymab niż w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab (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 zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością. Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W poniższej tabeli działania niepożądane zostały włączone do odpowiednich kategorii zgodnie z największą częstością występowania w którymkolwiek z głównych badań klinicznych. Zestawienie dla monoterapii w szpiczaku mnogim. Informacje zamieszczone w poniżej opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych z udziałem pacjentów z NDMM po ASCT, którzy otrzymywali leczenie podtrzymujące lenalidomidem. Danych nie korygowano dla uwzględnienia dłuższego czasu trwania leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid, kontynuowanego do wystąpienia progresji choroby w porównaniu z grupami placebo w głównych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, otrzymujących lenalidomid w leczeniu podtrzymującym. Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia; Zakażenia i zarażenia pasożytnicze; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Bardzo często : Zapalenie płuc[◊,a], zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia neutropeniczne, zapalenie oskrzeli[◊], grypa[◊],zapalenie żołądka i jelit[◊], zapalenie zatok, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie błony śluzowej nosa ;Często : zakażenia[◊], zakażenie układu moczowego[◊,*], zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenie płuc[◊] . Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania ; bardzo często: Zapalenie płuc[◊,a], zakażenie neutropeniczne

,często Posocznica[◊,b], bakteriemia, zakażenie płuc[◊], bakteryjne zakażenia dolnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli[◊], grypa[◊], zapalenie żołądka i jelit[◊,] półpasiec[◊], zakażenie[◊]. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Często: zespół mielodysplastyczny[◊,*]. Zaburzenia krwi i układu chłonnego; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; bardzo często : Neutropenia[^,◊], gorączka neutropeniczna[^,◊], trombocytopenia[^,◊], anemia, leukopenia[◊], limfopenia . Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania : bardzo często Neutropenia[^,◊], gorączka neutropeniczna[^,◊,] trombocytopenia[^,◊], anemia, leukopenia[◊], limfopenia, często Pancytopenia[◊]..Zaburzenia metabolizmu i odżywiania; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; bardzo często Hipokaliemia . Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania; często Hipokaliemia, odwodnienie. Zaburzenia układu nerwowego; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: bardzo często Parestezja , często Neuropatia obwodowa[c]. Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania : często ból głowy. Zaburzenia naczyniowe ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: często Zatorowość płucna[◊,*]. Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania : często Zakrzepica żył głębokich[^,◊,d]. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: bardzo często kaszel ;często: Duszność[◊], wydzielina z nosa . Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania : Często duszności[◊]. Zaburzenia żołądka i jelit ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: bardzo często biegunka, zaparcia, ból brzucha, nudności ,często wymioty, ból w nadbrzuszu. Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania: często biegunka, wymioty, nudności. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: bardzo często nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby. Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania: często nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: bardzo często wysypka, suchość skóry. . Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania: często wysypka, świąd. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: bardzo często kurcze mięśni; często: ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: bardzo często zmęczenie, astenia, gorączka. Działania niepożądane 3.–4. stopnia / Częstość występowania: często zmęczenie, astenia. [◊] Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie u pacjentów z NDMM po ASCT. [*]Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku. [^] Opis wybranych działań niepożądanych. [a]„Zapalenie płuc” termin złożony obejmujący następujące terminy preferowane (PT): odoskrzelowe zapalenie płuc, płatowe zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane przez Pneumocystis jiroveci, zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane pałeczką Klebsiella pneumoniae, legionelozowe zapalenie płuc, mykoplazmatyczne zapalenie płuc, pneumokokowe zapalenie płuc, streptokokowe zapalenie płuc, wirusowe zapalenie płuc, choroba płuc, stan zapalny płuc. [b]„Posocznica” termin złożony obejmujący następujące terminy preferowane (PT): posocznica bakteryjna, posocznica pneumokokowa, wstrząs septyczny, posocznica gronkowcowa. [c]„Neuropatia obwodowa” termin złożony obejmujący następujące terminy preferowane (PT): neuropatia obwodowa, neuropatia obwodowa sensoryczna, polineuropatia. [d] „Zakrzepica żył głębokich” termin złożony obejmujący następujące terminy preferowane (PT): zakrzepica żył głębokich, zakrzepica, zakrzepica żylna . Zestawienie dla terapii skojarzonej w szpiczaku mnogim; Informacje zamieszczone w poniższej tabeli opierają się o dane uzyskane podczas badań klinicznych z udziałem pacjentów ze szpiczakiem mnogim otrzymujących terapię skojarzoną. Dane nie zostały skorygowane o dłuższy czas leczenia w grupach otrzymujących lenalidomid do progresji choroby, w porównaniu do komparatora w kluczowych badaniach dotyczących szpiczaka mnogiego. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, deksametazonem lub melfalanem i prednizonem . Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia; Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; bardzo często: zapalenie płuc[◊,◊◊], zakażenie górnych dróg oddechowych[◊], zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)[◊], zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli[◊], zapalenie błony śluzowej nosa . Często : posocznica[◊,◊◊], zakażenie płuc[◊◊], zakażenie układu moczowego[◊◊], zapalenie zatok[◊] . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; często: zapalenie płuc[◊,◊◊], zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)[◊], zapalenie tkanki łącznej[◊], posocznica[◊,◊◊], zakażenie płuc[◊◊], zapalenie oskrzeli[◊], zakażenie układu oddechowego[◊◊], zakażenie układu moczowego[◊◊], zakaźne zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; niezbyt często; podstawnokomórkowy[^,◊], rak płaskonabłonkowy[^,◊,*] .Często; ostra białaczka szpikowa[◊], zespół mielodysplastyczny◊, rak płaskonabłonkowy skóry[^,◊,**],niezbyt często , ostra białaczka limfoblastyczna z komórek T[◊] ,rak podstawnokomórkowy[^,◊] ,zespół rozpadu guza . Zaburzenia krwi i układu chłonnego; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; Bardzo często : neutropenia[^,◊,◊◊], trombocytopenia[^,◊,◊◊] ,niedokrwistość[◊], zaburzenia krwotoczne[^], leukopenia, limfopenia; często: gorączka neutropeniczna[^,◊] ,pancytopenia[◊] , niezbyt często: hemoliza, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość hemolityczna. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; bardzo często: neutropenia[^,◊,◊◊], trombocytopenia[^,◊,◊◊] ,niedokrwistość[◊], leukopenia, limfopenia ; Często : gorączka neutropeniczna[^,◊], pancytopenia[◊], niedokrwistość hemolityczna; niezbyt często : nadkrzepliwość, koagulopatia. Zaburzenia układu immunologicznego ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania/ działania niepożądane 3.-4. stopnia / częstość występowania; niezbyt często : reakcja nadwrażliwości[^] . Zaburzenia endokrynologiczne; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania/ działania niepożądane 3.-4. stopnia / częstość występowania; często : niedoczynność tarczycy . Zaburzenia metabolizmu i odżywiania; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; bardzo często: hipokaliemia[◊,◊◊] ,hiperglikemia, hipoglikemia, hipokalcemia[◊], hiponatremia[◊], odwodnienie[◊◊], zmniejszone łaknienie[◊◊], zmniejszenie masy ciała; często: hipomagnezemia, hiperurykemia, hiperkalcemia[+].Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania ; Często: hipokaliemia[◊,◊◊] ,hiperglikemia, hipokalcemia[◊], cukrzyca[◊], hipofosfatemia, hiponatremia[◊], hiperurykemia, dna moczanowa, odwodnienie[◊◊], zmniejszone łaknienie[◊◊], zmniejszenie masy ciała .Zaburzenia psychiczne ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; bardzo często: depresja, bezsenność ; niezbyt często utrata popędu płciowego. Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; często: depresja, bezsenność . Zaburzenia układu nerwowego; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; bardzo często: neuropatie obwodowe[◊◊], parestezja, zawroty głowy[◊◊], drżenie, zaburzenia smaku, ból głowy; często: Ataksja, zaburzenia równowagi, omdlenia[◊◊], neuralgia, dyzestezja . Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; bardzo często : neuropatie obwodowe[◊◊]; często :epizody mózgowo–naczyniowe[◊], zawroty głowy[◊◊], omdlenia[◊◊], neuralgia ; niezbyt często: Krwotok wewnątrzczaszkowy[^], przemijający napad niedokrwienny, udar niedokrwienny. Zaburzenia oka ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; bardzo często : zaćmy, niewyraźne widzenie ; często :zmniejszona ostrość widzenia ; działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; często : zaćma; niezbyt często : ślepota . Zaburzenia ucha i błędnika ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania/ działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; często :głuchota (włączając niedosłuch), szumy uszne. Zaburzenia serca ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; często: migotanie przedsionków[◊,◊◊], bradykardia; niezbyt często: zaburzenia rytmu, wydłużenie odstępu QT, trzepotanie przedsionków, dodatkowe skurcze komorowe; działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; często :zawał mięśnia sercowego (włączając ostre przypadki)[^,◊], migotanie przedsionków[◊,◊◊], zastoinowa niewydolność serca[◊], tachykardia, niewydolność

serca[◊,◊◊], choroba niedokrwienna serca[◊]. Zaburzenia naczyniowe ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; często : niedociśnienie tętnicze ; działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; często: zatorowość płucna[^,◊], niedociśnienie tętnicze . Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; bardzo często: duszność[◊], kaszel; często: ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia głosu; działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; często : duszność[◊]. Zaburzenia żołądka i jelit ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania : bardzo często: biegunka[◊,◊◊], ,zaparcie[◊], ból brzucha[◊◊], nudności, wymioty[◊◊], niestrawność, suchość w jamie ustnej, zapalenie jamy ustnej; Często : krwawienie z przewodu pokarmowego (włączając w to: krwawienie z odbytnicy, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z wrzodów żołądka, krwawienie dziąseł)[^,◊◊], utrudnione połykanie ; Niezbyt często : zapalenie okrężnicy, zapalenie kątnicy : działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; Często : krwawienie z przewodu pokarmowego[^,◊,◊◊] ,niedrożność jelita cienkiego[◊◊] ,biegunka[◊◊], ból brzucha[◊◊], zaparcie[◊], nudności, wymioty. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania : Bardzo często : zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej ; Często : uszkodzenie komórek wątroby[◊◊], nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby[◊], hiperbilirubinemia; Niezbyt często : niewydolność wątroby[^]. Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; Często : Zastój żółci[◊], hepatotoksyczność, uszkodzenie komórek wątroby[◊◊], zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby[◊] ;Niezbyt często : Niewydolność wątroby[^]. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: Bardzo często :Wysypki[◊◊], świąd ;Często: pokrzywka, nadmierna potliwość, sucha skóra, nadmierna pigmentacja skóry, egzema, rumień; Niezbyt często : wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi[◊◊], odbarwienie skóry, nadwrażliwość na światło . Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; Często :wysypki[◊◊];Niezbyt często: wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi[◊◊]. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: bardzo często: osłabienie mięśni[◊◊], kurcze mięśni, ból kośc[i◊], ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców[◊,◊◊]), ból kończyny, ból mięśni, ból stawów,[◊]; Często : Obrzęki stawów. Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; Często: osłabienie mięśni[◊◊] ,ból kości◊, ból i uczucie dyskomfortu związane z tkanką mięśniowo-szkieletową oraz łączną (włączając ból pleców[◊,◊◊]) ;Niezbyt często: obrzęk stawów. Zaburzenia nerek i dróg moczowych ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: Bardzo często : niewydolność nerek (włączając ostre przypadki)[◊,◊◊] ;Często : krwiomocz[^], zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu ; niezbyt często : nabyty zespół Fanconiego . Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; Niezbyt często: martwica kanalików nerkowych. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: Często : zaburzenia wzwodu. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: Bardzo często: [zmęczenie◊,◊◊], obrzęk (włączając w to obrzęk obwodowy), gorączka[◊,◊◊], [a] astenia, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy, dreszcze); Często : ból w klatce piersiowej[◊,◊◊] ,letarg . Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; Bardzo często: Zmęczenie[◊,◊◊] ;Często : obrzęk obwodowy, gorączka[◊,◊◊] ,astenia . Badania diagnostyczne : wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; bardzo często : zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi ; Często : Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego .Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ; wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania/ Działania niepożądane 3.-4. stopnia/ Częstość występowania; Często : upadki, stłuczenie[^. ◊◊] .Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów z NDMM, którzy otrzymywali lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem. Opis wybranych działań niepożądanych. [◊] Działania niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych lenalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem, lub z melfalanem i prednizonem. [+] Dotyczy wyłącznie ciężkich działań niepożądanych leku.[*] W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów ze szpiczakiem uprzednio leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. [**]W badaniach klinicznych zgłaszano występowanie raka płaskonabłonkowego skóry u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem leczonych lenalidomidem/deksametazonem, w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Zestawienie dla monoterapii. Informacje zamieszczone w poniżej opierają się o dane uzyskane podczas głównych badań klinicznych z udziałem pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczonych lenalidomidem# .Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia; Zakażenia i zarażenia pasożytnicze; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania : Bardzo często : zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)[◊]. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Bardzo często : zapalenie płuc[◊] ;Często zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne)[◊], zapalenie oskrzeli. Zaburzenia krwi i układu chłonnego ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania : bardzo często: Trombocytopenia[^,◊], neutropenia[^,◊], leukopenia. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Bardzo często ; trombocytopenia[^,◊], neutropenia[^,◊], leukopenia ; Często : gorączka neutropeniczna[^,◊]. Zaburzenia endokrynologiczne ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; Bardzo często : niedoczynność tarczycy . Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania : Bardzo często : zmniejszone łaknienie; Często : przeładowanie żelazem, zmniejszenie masy ciała. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : Hiperglikemia[◊], zmniejszone łaknienie. Zaburzenia psychiczne ; . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : Często : zmiany nastroju[◊,~].Zaburzenia układu nerwowego ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania : Bardzo często : Zawroty głowy, ból głowy ; Często parestezja . Zaburzenia serca ; Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często :ostry zawał mięśnia sercowego[^,◊], migotanie przedsionków[◊], niewydolność serca[◊] .Zaburzenia naczyniowe ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania : Często : nadciśnienie tętnicze, krwiak . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często: epizody żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej, głównie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej[^,◊] . Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; Bardzo często: krwawienie z nosa[^].Zaburzenie żołądka i jelit ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; Bardzo często: biegunka[◊], ból brzucha (włączając ból nadbrzusza), nudności, wymioty, zaparcie; Często : suchość w jamie ustnej, niestrawność . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : biegunka[◊], nudności, ból zęba . Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania : Często : nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Bardzo często : wysypki, sucha skóra, świąd . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : wysypki, świąd . Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Bardzo często : kurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy (włączając ból pleców[◊] oraz ból kończyny), ból stawów, ból mięśni . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : ból pleców[◊]. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; bardzo często: kurcze mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy (włączając ból pleców[◊] oraz ból kończyny), ból stawów, ból mięśni . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często: ból pleców[◊]. Zaburzenia nerek i dróg moczowych ;

Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : niewydolność nerek[◊]. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Bardzo często : zmęczenie, obrzęk obwodowy, objawy grypopodobne (włączając gorączkę, kaszel, zapalenie gardła, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból głowy). Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : gorączka . Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ; Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : upadki. [^] Opis wybranych działań niepożądanych. [◊] Zdarzenia niepożądane zgłaszane jako ciężkie w badaniach klinicznych dotyczących zespołów mielodysplastycznych. [~] W badaniu klinicznym fazy III dotyczącym zespołów mielodysplastycznych zgłaszano zmiany nastroju jako częste zdarzenie niepożądane; nie było zgłaszane jako zdarzenie 3. lub 4. stopnia. Zastosowany algorytm włączenia do Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL): wszystkie działania niepożądane wychwycone przez algorytm dla badania fazy III zostały włączone do ChPL dla Unii Europejskiej. Dla tych działań niepożądanych przeprowadzono dodatkowe sprawdzenie częstości występowania z wykorzystaniem algorytmu dla badania fazy II. Jeżeli częstość występowania działań niepożądanych w badaniu fazy II była większa niż w badaniu fazy III, zdarzenie włączano do ChPL z częstością zarejestrowaną w badaniu fazy II. # Algorytm stosowany przy zespołach mielodysplastycznych: Badanie fazy III dotyczące zespołów mielodysplastycznych (w podwójnie zaślepionej populacji, różnice pomiędzy lenalidomidem w dawce 5/10 mg oraz placebo zgodnie z początkowym dawkowaniem u przynajmniej dwóch pacjentów); [o] Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania ≥ 5% wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 2% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmujących lenalidomid, a pacjentami przyjmującymi placebo. [o] Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 1% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmujących lenalidomid, a pacjentami przyjmującymi placebo. [o] Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid oraz przynajmniej 1% różnica w częstości występowania pomiędzy pacjentami przyjmujących lenalidomid, a pacjentami przyjmującymi placebo. Badanie fazy II dotyczące zespołów mielodysplastycznych: [o] Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane, z częstością występowania ≥ 5% wśród pacjentów przyjmujących lenalidomid. [o] Wszystkie powiązane z leczeniem zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid. [o] Wszystkie powiązane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane u 1% pacjentów przyjmujących lenalidomid. Zestawienie dla leczenia połączonego w FL; Poniżej dane zgromadzone w czasie głównych badań (NHL-007 i NHL-008) z zastosowaniem lenalidomidu w skojarzeniu z rytuksymabem u pacjentów z chłoniakiem grudkowym. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych u pacjentów z chłoniakiem grudkowym otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem; Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia ; Zakażenia i zarażenia pasożytnicze ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Bardzo często : zakażenie górnych dróg oddechowych; Często: zapalenie płuc[◊], grypa, zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, zakażenie układu moczowego. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często: zapalenie płuc[◊], posocznica[◊], zakażenie płuc, zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie zatok, zapalenie układu moczowego, zapalenie tkanki łącznej[◊]. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Bardzo często : reakcja typu „tumour flare”[^];Często: rak płaskonabłonkowy skóry[◊,^,+] . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często: rak podstawnokomórkowy[^,◊].Zaburzenia krwi i układu chłonnego ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Bardzo często : neutropenia[^,◊], niedokrwistość[◊], trombocytopenia[^], leukopenia[**], limfopenia[***]Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Bardzo często: neutropenia[^,◊] ;Często: niedokrwistość[◊], trombocytopenia[^], gorączka neutropeniczna[◊], pancytopenia, leukopenia[**], limfopenia[***] . Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Bardzo często: zmniejszone łaknienie, hipokaliemia; Często : hipofosfatemia, odwodnienie. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : odwodnienie, hiperkalcemia[◊], hipokaliemia, hipofosfatemia, hiperurykemia. Zaburzenia psychiczne ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania , działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często: depresja, bezsenność. Zaburzenia układu nerwowego ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; Bardzo często : ból głowy, zawroty głowy; Często : czuciowa neuropatia obwodowa, zaburzenia smaku. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : omdlenie. Zaburzenia serca ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania, działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca[◊]. Zaburzenia naczyniowe ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; Często :niedociśnienie tętnicze. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : zatorowość płucna[^,◊], niedociśnienie tętnicze. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia; ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; bardzo często : duszność[◊], kaszel; Często : ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia głosu. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : duszność[◊] .Zaburzenia żołądka i jelit ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; Bardzo często : ból brzucha[◊], biegunka, zaparcie, nudności, wymioty, niestrawność ; Często : ból w nadbrzuszu, zapalenie jamy ustnej, suchość w jamie ustnej . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często: ból brzucha[◊], biegunka, zaparcie, zapalenie jamy ustnej. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; bardzo często : wysypka[*], świąd ; Często : ducha skóra, poty nocne, rumień . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : wysypka[*], świąd . Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; Bardzo często : kurcze mięśni, ból pleców, ból stawów; Często: ból kończyny, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból szyi . Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często: osłabienie mięśni, ból szyi. Zaburzenia nerek i dróg moczowych; Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często : ostra niewydolność nerek[◊] .Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania ; Bardzo często :gorączka, zmęczenie, astenia, obrzęk obwodowy; Często: złe samopoczucie, dreszcze. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Często: zmęczenie, astenia. Badania diagnostyczne ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania , działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Bardzo często: zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej; Często : zmniejszenie masy ciała, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi . Opis wybranych działań niepożądanych. Algorytm stosowany przy chłoniaku grudkowym: Badanie fazy III z grupą kontrolną: [o] Niepożądane działania leku w badaniu NHL-007 – wszystkie zdarzenia niepożądane wywołane leczeniem u ≥ 5,0% pacjentów w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab z częstością (%) o co najmniej 2,0% wyższą w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu z grupą kontrolną (populacja oceny bezpieczeństwa). [o] 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 lenalidomid/rytuksymab z częstością o co najmniej 1,0% wyższą w grupie otrzymującej lenalidomid w porównaniu z grupą kontrolną (populacja oceny bezpieczeństwa). [o] Ciężkie niepożądane działania leku w badaniu NHL-007 – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wywołane leczeniem u co najmniej 1,0% pacjentów w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab z częstością o co najmniej 1,0% wyższą w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab w porównaniu z grupą kontrolną (populacja oceny bezpieczeństwa). Badanie bez grupy kontrolnej FL – badanie fazy III: [o] Niepożądane działania leku w badaniu NHL-008 – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wywołane leczeniem u ≥ 5,0% pacjentów. [o] Niepożądane działania leku stopnia 3./4. w badaniu NHL-008 – wszystkie zdarzenia niepożądane stopnia 3./4. wywołane leczeniem zgłoszone u ≥ 1,0% pacjentów. [o] Ciężkie niepożądane działania leku w badaniu

NHL-008 – wszystkie ciężkie zdarzenia niepożądane wywołane leczeniem zgłoszone u ≥ 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. Zestawienie działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu .Dodatkowo, poza działaniami niepożądanymi zgłoszonymi w kluczowych badaniach klinicznych, w poniższej tabeli opisane zostały działania zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów leczonych lenalidomidem# .Klasyfikacja układów i narządów / Zalecana terminologia; Zakażenia i zarażenia pasożytnicze; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania: Częstość nieznana: zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Częstość nieznana : zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja zakażenia wirusem półpaśca oraz zapalenia wątroby typu B. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy); Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; rzadko :zespół rozpadu guza. Zaburzenia krwi i układu chłonnego; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania, działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Częstość nieznana: hemofilia nabyta. Zaburzenia układu immunologicznego; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Rzadko: reakcja anafilaktyczna^ ; Częstość nieznana: odrzucenie przeszczepu narządu miąższowego. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Rzadko : reakcja anafilaktyczna[^]. Zaburzenia endokrynologiczne ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Często : nadczynność tarczycy. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Niezbyt często : nadciśnienie płucne. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Rzadko : nadciśnienie płucne ; Częstość nieznana : śródmiąższowe zapalenie pęcherzyków płucnych. Zaburzenie żołądka i jelit ; Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Częstość nieznana: zapalenie trzustki, perforacja przewodu pokarmowego (obejmuje perforacje wyrostka robaczkowego, jelita cienkiego i grubego)[^].Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych ; Wszystkie działania niepożądane / Częstość występowania; Częstość nieznana : ostra niewydolność wątroby[^], toksyczne zapalenie wątroby[^], cytolityczne zapalenie wątroby[^], cholestatyczne zapalenie wątroby[^], mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby[^]. Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Częstość nieznana: ostra niewydolność wątroby[^], toksyczne zapalenie wątroby. . Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Działania niepożądane 3.-4. stopnia / Częstość występowania; Niezbyt często : obrzęk naczynioruchowy; Rzadko: Zespół Stevensa-Johnsona[^], toksyczna rozpływna martwica naskórka[^] ;Częstość nieznana: leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi[^]. Opis wybranych działań niepożądanych; Teratogenność; Lenalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. U małp lenalidomid wywoływał wady wrodzone, podobne do tych opisanych po talidomidzie . W przypadku stosowania lenalidomidu w trakcie ciąży można oczekiwać wystąpienia działania teratogennego lenalidomidu u ludzi. Neutropenia i trombocytopenia; Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci po ASCT otrzymujący leczenie podtrzymujące lenalidomidem; Neutropenię 4. stopnia obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem po ASCT niż w grupach placebo (odpowiednio, 32,1% i 26,7% [16,1% i 1,8% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 16,4% i 0,7% w badaniu IFM 2005-02). Działania niepożądane związane z neutropenią występujące w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia lenalidomidem zgłaszano, odpowiednio, u 2,2% pacjentów w badaniu CALGB 100104 i u 2,4% pacjentów w badaniu IFM 2005-02. Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano z taką samą częstością w grupach otrzymujących podtrzymujące leczenie lenalidomidem i w grupach placebo w obu badaniach (odpowiednio, 0,4% i 0,5% [0,4% i 0,5% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 0,3% i 0% w badaniu IFM 2005-02). Trombocytopenię stopnia 3. i 4. obserwowano z większą częstością w grupach otrzymujących leczenie podtrzymujące lenalidomidem po ASCT niż w grupach placebo (odpowiednio, 37,5% i 30,3% [17,9% i 4,1% po rozpoczęciu leczenia podtrzymującego] w badaniu CALGB 100104 oraz 13,0% i 2,9% w badaniu IFM 2005-02). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci otrzymujący lenalidomid w skojarzeniu z bortezomibem i deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu; 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% i 5,9%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia zgłaszano z podobną częstością w grupie otrzymującej schemat RVd i w grupie otrzymującej schemat Rd (odpowiednio 0,0% i 0,4%). Trombocytopenię 3. lub 4. stopnia obserwowano w grupie otrzymującej schemat RVd w większym stopniu niż w grupie otrzymującej schemat porównawczy Rd (odpowiednio 17,2% i 9,4%). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w skojarzeniu; z deksametazonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu. Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z mniejszą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (8,5% w grupach Rd i Rd18), w porównaniu do grupy MPT (15%). Gorączkę neutropeniczną 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% w grupach Rd i Rd18 w porównaniu do 0,7% w grupie MPT). Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z mniejszą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (8,1% w grupach Rd i Rd18), w porównaniu do grupy MPT (11,1%). Nowo rozpoznany szpiczak mnogi: pacjenci leczeni lenalidomidem w połączeniu z melfalanem i prednizonem, którzy nie kwalifikują się do przeszczepu; Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (34,1% w grupach MPR+R/MPR+p), w porównaniu do grupy MPp+p (7,8%)). Obserwowano większą częstość występowania epizodów gorączki neutropenicznej 4. stopnia (1,7% w grupach MPR+R/MPR+p, w porównaniu do 0,0% w grupie MPp+p). Skojarzone leczenie lenalidomidem, melfalanem i prednizonem u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (40,4% w grupach MPR+R/MPR+p), w porównaniu grupy MPp+p (13,7%). Szpiczak mnogi: pacjenci, u których stosowano uprzednio co najmniej jeden schemat leczenia; Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania neutropenii 4. stopnia (5,1% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,6% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Epizody gorączki neutropenicznej 4. stopnia obserwowano rzadko (0,6% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim jest związane z większą częstością występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia (odpowiednio 9,9% i 1,4% u pacjentów leczonych lenalidomidem z deksametazonem w porównaniu do odpowiednio 2,3% i 0,0% w grupie otrzymującej placebo i deksametazon). Pacjenci z zespołami mielodysplastycznymi ; U pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi leczenie lenalidomidem jest związane z wyższą częstością występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia (74,6% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 14,9% w grupie pacjentów przyjmujących placebo w badaniu fazy III). Epizody gorączki neutropenicznej 3. lub 4. stopnia obserwowano u 2,2% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 0,0% w grupie pacjentów przyjmujących placebo. Podawanie lenalidomidu jest związane z częstszym występowaniem trombocytopenii 3. lub 4. stopnia (37% w grupie pacjentów leczonych lenalidomidem, w porównaniu do 1,5% w grupie pacjentów przyjmujących placebo w

badaniu fazy III). Pacjenci z chłoniakiem 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 lenalidomid/rytuksymab i 12,2% w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab). 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 lenalidomid/rytuksymab i 0,7% wśród pacjentów otrzymujących schemat placebo/rytuksymab). Stosowanie skojarzenia lenalidomidu z rytuksymabem wiąże się także z większą częstością występowania trombocytopenii 3. lub 4. stopnia (odpowiednio 1,4% w grupie leczonej skojarzeniem lenalidomid/rytuksymab i 0% w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab). Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; Skojarzone leczenie lenalidomidem i deksametazonem u pacjentów ze szpiczakiem mnogim i w mniejszym stopniu leczenie lenalidomidem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem lub leczenie lenalidomidem w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim oraz zespołami mielodysplastycznymi są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. Jednoczesne podawanie czynników wpływających na erytropoezę lub występujące w wywiadzie epizody zakrzepicy żył głębokich mogą również zwiększać ryzyko zakrzepicy u tych pacjentów. Zawał mięśnia sercowego; U pacjentów przyjmujących lenalidomid odnotowano zawał mięśnia sercowego, w szczególności u tych ze znanymi czynnikami ryzyka. Zaburzenia krwotoczne wymienione są w kilku jednostkach klasyfikacji układów i narządów: zaburzenia krwi i układu chłonnego; zaburzenia układu nerwowego (krwotok wewnątrzczaszkowy); zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (krwawienie z nosa); zaburzenia żołądka i jelit (krwawienie dziąseł, krwawienie z guzków krwawniczych, krwawienie z odbytu); zaburzenia nerek i dróg moczowych (krwiomocz); urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (stłuczenie); oraz zaburzenia naczyniowe (wybroczyny). Reakcje alergiczne i ciężkie reakcje skórne; W związku ze stosowaniem lenalidomidu odnotowano przypadki wystąpienia reakcji alergicznych, w tym obrzęku naczynioruchowego, reakcji anafilaktycznej oraz ciężkich reakcji skórnych, takich jak SJS, TEN i DRESS. W literaturze odnotowano 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 nowotwory pierwotne; W badaniach klinicznych pacjentów ze szpiczakiem, leczonych uprzednio lenalidomidem i deksametazonem, w porównaniu do grup kontrolnych, obejmujące głównie podstawnokomórkowe lub płaskonabłonkowe raki skóry. Ostra białaczka szpikowa; Szpiczak mnogi; W badaniach klinicznych obserwowano przypadki ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim otrzymujących lenalidomid w skojarzeniu z melfalanem lub bezpośrednio po HDM/ASCT. Podobnego zwiększenia częstości nie obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem mnogim, którzy przyjmowali lenalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, w porównaniu do pacjentów przyjmujących talidomid w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem. Zespoły mielodysplastyczne; Zmienne ze stanu początkowego, włączając w to złożone zmiany cytogenetyczne oraz mutacje w obrębie genu TP53 są związane z progresją do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów zależnych od przetoczeń, u których występuje delecja 5q . Szacowane skumulowane ryzyko progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej u pacjentów z izolowaną delecją 5q wynosiło 13,8%, w porównaniu do 17,3% u pacjentów z delecją 5q i dodatkowo jedną nieprawidłowością cytogenetyczną u pacjentów ze złożonym kariotypem. W analizie post-hoc badania klinicznego dotyczącego stosowania lenalidomidu u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi, uzyskano wartość wskaźnika progresji w ciągu 2 lat do ostrej białaczki szpikowej (AML) równą 27,5% u pacjentów, którzy uzyskali pozytywny wynik w teście IHC- p53 i 3,6% u pacjentów, którzy uzyskali negatywny wynik w teście IHC-p53 (p = 0,0038). W grupie pacjentów pozytywnych w teście IHC-p53, u pacjentów którzy uzyskali niezależność od przetoczeń rzadziej obserwowano progresję do ostrej białaczki szpikowej (11,1%), niż u pacjentów nieodpowiadających na leczenie (34,8%). Zaburzenia wątroby; Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane (częstość nieznana): ostra niewydolność wątroby i cholestaza (oba zaburzenia mogą prowadzić do zgonu), toksyczne zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby oraz mieszane cytolityczne/cholestatyczne zapalenie wątroby. Rabdomioliza; Obserwowano rzadkie przypadki rabdomiolizy, niektóre z nich wówczas, gdy lenalidomid podawano jednocześnie ze statyną. Opisano przypadki niedoczynności i nadczynności tarczycy; Reakcja typu „tumour flare" i zespół rozpadu guza; W badaniu NHL-007 wystąpienie TFR zgłoszono u 19/146 (13,0%) pacjentów w grupie leczonej połączeniem lenalidomid/rytuksymab w skojarzeniu z 1/148 (0,7%) pacjentów w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab. Większość przypadków TFR (18 z 19) zgłoszonych w grupie leczonej połączenielenalidomid/rytuksymab wystąpiła w ciągu dwóch pierwszych cykli leczenia. U jednego pacjenta z chłoniakiem grudkowym w grupie leczonej połączeniem lenalidomid/rytuksymab wystąpił epizod TFR stopnia 3., którego nie stwierdzono u żadnego z pacjentów w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab. 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 lenalidomid/rytuksymab i nie wystąpił on u żadnego z pacjentów z chłoniakiem grudkowym w grupie otrzymującej schemat placebo/rytuksymab; 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 lenalidomid/rytuksymab z powodu TFR lub TLS. Zaburzenia żołądka i jelit; Podczas leczenia lenalidomidem zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego. Perforacja przewodu pokarmowego może prowadzić do powikłań septycznych, które mogą prowadzić do zgonu. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych; Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem 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. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu: Polalid 2,5 mg: Pozwolenie Nr 26997.Polalid 5 mg: Pozwolenie Nr 26998. Polalid 7,5 mg: Pozwolenie Nr 26999. Polalid 10 mg: Pozwolenie Nr 27000. Polalid 15 mg: Pozwolenie Nr 27001. Polalid 20 mg: Pozwolenie Nr 27002. Polalid 25 mg: Pozwolenie Nr 27003. Polalid - Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania –Rpz 2022.04.11