

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revlimid 2,5 mg capsule rigide
Revlimid 5 mg capsule rigide
Revlimid 7,5 mg capsule rigide
Revlimid 10 mg capsule rigide
Revlimid 15 mg capsule rigide
Revlimid 20 mg capsule rigide
Revlimid 25 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Revlimid 2,5 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 2,5 mg di lenalidomide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula contiene 73,5 mg di lattosio (come lattosio anidro).

Revlimid 5 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 5 mg di lenalidomide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula contiene 147 mg di lattosio (come lattosio anidro).

Revlimid 7,5 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 7,5 mg di lenalidomide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula contiene 144,5 mg di lattosio (come lattosio anidro).

Revlimid 10 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 10 mg di lenalidomide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula contiene 294 mg di lattosio (come lattosio anidro).

Revlimid 15 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 15 mg di lenalidomide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula contiene 289 mg di lattosio (come lattosio anidro).

Revlimid 20 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 20 mg di lenalidomide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula contiene 244,5 mg di lattosio (come lattosio anidro).

Revlimid 25 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 25 mg di lenalidomide.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula contiene 200 mg di lattosio (come lattosio anidro).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Revlimid 2,5 mg capsule rigide

Capsule di colore blu-verde/bianco, misura 4, 14,3 mm, con la dicitura “REV 2.5 mg”.

Revlimid 5 mg capsule rigide

Capsule di colore bianco, misura 2, 18,0 mm, con la dicitura “REV 5 mg”.

Revlimid 7,5 mg capsule rigide

Capsule di colore giallo chiaro/bianco, misura 2, 18,0 mm, con la dicitura “REV 7.5 mg”.

Revlimid 10 mg capsule rigide

Capsule di colore blu-verde/giallo chiaro, misura 0, 21,7 mm, con la dicitura “REV 10 mg”.

Revlimid 15 mg capsule rigide

Capsule di colore blu chiaro/bianco, misura 0, 21,7 mm, con la dicitura “REV 15 mg”.

Revlimid 20 mg capsule rigide

Capsule di colore blu-verde/blu chiaro, misura 0, 21,7 mm, con la dicitura “REV 20 mg”.

Revlimid 25 mg capsule rigide

Capsule di colore bianco, misura 0, 21,7 mm, con la dicitura “REV 25 mg”.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mieloma multiplo

Revlimid come monoterapia è indicato per la terapia di mantenimento di pazienti adulti con mieloma multiplo di nuova diagnosi sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali.

Revlimid in regime terapeutico di associazione con desametasone, o bortezomib e desametasone, o melfalan e prednisone (vedere paragrafo 4.2) è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che non sono eleggibili al trapianto.

Revlimid, in associazione con desametasone, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.

Sindromi mielodisplastiche

Revlimid come monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con anemia trasfusione-dipendente dovuta a sindromi mielodisplastiche (MDS) a rischio basso o intermedio-1, associate ad anomalia citogenetica da delezione isolata del 5q, quando altre opzioni terapeutiche sono insufficienti o inadeguate.

Linfoma mantellare

Revlimid come monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare recidivato o refrattario (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Linfoma follicolare

Revlimid in associazione con rituximab (anticorpo anti-CD20) è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con linfoma follicolare (grado 1-3a) precedentemente trattato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Revlimid deve essere supervisionato da un medico esperto nell'impiego di terapie oncologiche.

Per tutte le indicazioni descritte di seguito:

- La dose è modificata in base ai risultati clinici e di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).
- Aggiustamenti della dose, durante il trattamento e alla ripresa del trattamento, raccomandati per gestire la trombocitopenia e la neutropenia di grado 3 o 4, o altra tossicità di grado 3 o 4 ritenuta correlata a lenalidomide.
- In caso di neutropenia, si deve valutare la possibilità di utilizzare fattori di crescita nella gestione del paziente.
- Il paziente può prendere una dose dimenticata se sono trascorse meno di 12 ore dall'ora prevista per la sua assunzione. Se invece sono trascorse più di 12 ore, il paziente non deve prendere la dose dimenticata, ma aspettare la solita ora del giorno seguente per prendere la dose successiva.

Posologia

Mieloma multiplo di nuova diagnosi (NDMM)

- Lenalidomide in associazione con desametasone fino a progressione della malattia, in pazienti non eleggibili al trapianto

Il trattamento con lenalidomide non deve essere iniziato se la conta assoluta dei neutrofili (Absolute Neutrophil Count, ANC) è $< 1,0 \times 10^9/L$ e/o la conta piastrinica è $< 50 \times 10^9/L$.

Dose raccomandata

La dose iniziale raccomandata di lenalidomide è di 25 mg per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni.

La dose raccomandata di desametasone è di 40 mg per via orale una volta al giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di cicli ripetuti di 28 giorni. I pazienti possono continuare la terapia con lenalidomide e desametasone fino a progressione della malattia o a comparsa di intolleranza.

- *Livelli di riduzione della dose*

| | Lenalidomide ^a | Desametasone ^a |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| Dose iniziale | 25 mg | 40 mg |
| Livello di dose -1 | 20 mg | 20 mg |
| Livello di dose -2 | 15 mg | 12 mg |
| Livello di dose -3 | 10 mg | 8 mg |
| Livello di dose -4 | 5 mg | 4 mg |
| Livello di dose -5 | 2,5 mg | Non pertinente |

^aLa riduzione della dose per i due medicinali può essere gestita in modo indipendente.

- *Trombocitopenia*

| Se le piastrine | Si raccomanda di |
|-------------------------------------|--|
| Scendono a $< 25 \times 10^9/L$ | Interrompere la somministrazione di lenalidomide per il resto del ciclo ^a |
| Ritornano a $\geq 50 \times 10^9/L$ | Quando la somministrazione viene ripresa al ciclo successivo, ridurre la dose di un livello. |

^a Se si verifica tossicità limitante il dosaggio (*Dose limiting toxicity, DLT*) $>$ giorno 15 di un ciclo, la somministrazione di lenalidomide verrà interrotta almeno per il resto del ciclo di 28 giorni in corso.

- *Conta assoluta dei neutrofili (ANC) – neutropenia*

| Se l'ANC | Si raccomanda di ^a |
|--|--|
| Inizialmente scende a $< 0,5 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a $\geq 1 \times 10^9/L$ se la neutropenia è l'unica tossicità osservata | Riprendere lenalidomide alla dose iniziale una volta al giorno |
| Ritorna a $\geq 0,5 \times 10^9/L$ se si osservano tossicità | Riprendere lenalidomide al livello di dose -1 |

| | |
|--|--|
| ematologiche dose-dipendenti diverse da neutropenia | una volta al giorno |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di $0,5 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a $\geq 0,5 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa una volta al giorno |

^a A discrezione del medico, se la neutropenia è l'unica tossicità a qualsiasi livello di dose, aggiungere il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e mantenere il livello di dose di lenalidomide.

In caso di tossicità ematologica, la dose di lenalidomide può essere reintrodotta al livello di dose successivo (a partire dalla dose iniziale) al miglioramento della funzione del midollo osseo (assenza di tossicità ematologica per almeno 2 cicli consecutivi: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, con una conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$ all'inizio di un nuovo ciclo).

- Lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone, seguita da lenalidomide e desametasone, fino a progressione della malattia in pazienti non eleggibili al trapianto

Trattamento iniziale: lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone

Il trattamento con lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone non deve essere iniziato se l'ANC è $< 1,0 \times 10^9/L$ e/o la conta piastrinica è $< 50 \times 10^9/L$.

La dose iniziale raccomandata di lenalidomide è di 25 mg per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a 14 di ciascun ciclo di 21 giorni, in associazione con bortezomib e desametasone. Bortezomib deve essere somministrato per via sottocutanea ($1,3 \text{ mg/m}^2$ di superficie corporea) due volte alla settimana nei giorni 1, 4, 8 e 11 di ciascun ciclo di 21 giorni. Per maggiori informazioni riguardo alla posologia, allo schema di somministrazione e agli aggiustamenti della dose dei medicinali somministrati con lenalidomide, vedere paragrafo 5.1 e il corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Si raccomandano fino a otto cicli di trattamento di 21 giorni (24 settimane di trattamento iniziale).

Continuazione del trattamento: lenalidomide in associazione con desametasone fino alla progressione

Continuare il trattamento con lenalidomide 25 mg per via orale una volta al giorno, nei giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni, in associazione con desametasone. Il trattamento deve continuare fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile.

- *Livelli di riduzione della dose*

| | Lenalidomide ^a |
|--------------------|---------------------------|
| Dose iniziale | 25 mg |
| Livello di dose -1 | 20 mg |
| Livello di dose -2 | 15 mg |
| Livello di dose -3 | 10 mg |
| Livello di dose -4 | 5 mg |
| Livello di dose -5 | 2,5 mg |

^a La riduzione della dose per tutti i medicinali può essere gestita in modo indipendente

- *Trombocitopenia*

| | |
|---|--|
| Se le piastrine | Si raccomanda di |
| Scendono a $< 30 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritornano a $\geq 50 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide al livello di dose -1 una volta al giorno |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di $30 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritornano a $\geq 50 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa una volta al giorno |

- *Conta assoluta dei neutrofili (ANC) – neutropenia*

| | |
|--|---|
| Se l'ANC | Si raccomanda di ^a |
| Inizialmente scende a $< 0,5 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a $\geq 1 \times 10^9/L$ se la neutropenia è l'unica tossicità osservata | Riprendere lenalidomide alla dose iniziale una volta al giorno |
| Ritorna a $\geq 0,5 \times 10^9/L$ se si osservano tossicità ematologiche dose-dipendenti diverse da neutropenia | Riprendere lenalidomide al livello di dose -1 una volta al giorno |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di $0,5 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a $\geq 0,5 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa una volta al giorno. |

^a A discrezione del medico, se la neutropenia è l'unica tossicità a qualsiasi livello di dose, aggiungere il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e mantenere il livello di dose di lenalidomide.

- Lenalidomide in associazione con melfalan e prednisone, seguita da terapia di mantenimento con lenalidomide, in pazienti non eleggibili al trapianto

Il trattamento con lenalidomide non deve essere iniziato se l'ANC è $< 1,5 \times 10^9/L$ e/o la conta piastrinica è $< 75 \times 10^9/L$.

Dose raccomandata

La dose iniziale raccomandata è lenalidomide 10 mg per via orale una volta al giorno, nei giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni per un massimo di 9 cicli, melfalan 0,18 mg/kg per via orale nei giorni da 1 a 4 di cicli ripetuti di 28 giorni, prednisone 2 mg/kg per via orale nei giorni da 1 a 4 di cicli ripetuti di 28 giorni. I pazienti che completano i 9 cicli o che non sono in grado di completare la terapia in associazione a causa di intolleranza devono essere trattati con lenalidomide in monoterapia, secondo lo schema seguente: 10 mg per via orale una volta al giorno, nei giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni fino a progressione della malattia.

- *Livelli di riduzione della dose*

| | Lenalidomide | Melfalan | Prednisone |
|--------------------|--------------------|----------------|------------|
| Dose iniziale | 10 mg ^a | 0,18 mg/kg | 2 mg/kg |
| Livello di dose -1 | 7,5 mg | 0,14 mg/kg | 1 mg/kg |
| Livello di dose -2 | 5 mg | 0,10 mg/kg | 0,5 mg/kg |
| Livello di dose -3 | 2,5 mg | Non pertinente | 0,25 mg/kg |

^a Se la neutropenia è l'unica tossicità a qualsiasi dosaggio, aggiungere il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e mantenere il dosaggio di lenalidomide.

- *Trombocitopenia*

| | |
|---|--|
| Se le piastrine | Si raccomanda di |
| Inizialmente scendono a $< 25 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritornano a $\geq 25 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide e melfalan al livello di dose -1 |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di $30 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritornano a $\geq 30 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -2 o -3) una volta al giorno |

- *Conta assoluta dei neutrofili (ANC) – neutropenia*

| | |
|--|--|
| Se l'ANC | Si raccomanda di ^a |
| Inizialmente scende a $< 0,5 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a $\geq 0,5 \times 10^9/L$ se la neutropenia è l'unica tossicità osservata | Riprendere lenalidomide alla dose iniziale una volta al giorno |
| Ritorna a $\geq 0,5 \times 10^9/L$ se si osservano tossicità ematologiche dose-dipendenti diverse da neutropenia | Riprendere lenalidomide al livello di dose -1 una volta al giorno |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di $0,5 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a $\geq 0,5 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa una volta al giorno |

^a A discrezione del medico, se la neutropenia è l'unica tossicità a qualsiasi livello di dose, aggiungere il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e mantenere il livello di dose di lenalidomide.

- Terapia di mantenimento con lenalidomide in pazienti sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT)

La terapia di mantenimento con lenalidomide deve essere iniziata dopo un adeguato recupero dei valori ematologici in seguito ad ASCT in pazienti senza evidenza di progressione. Il trattamento con lenalidomide non deve essere iniziato se l'ANC è $< 1,0 \times 10^9/L$ e/o la conta piastrinica è $< 75 \times 10^9/L$.

Dose raccomandata

La dose iniziale raccomandata di lenalidomide è di 10 mg per via orale una volta al giorno, somministrata continuativamente (nei giorni 1-28 di cicli ripetuti di 28 giorni) fino a progressione della malattia o a comparsa di intolleranza. Dopo 3 cicli di terapia di mantenimento con lenalidomide, la dose può essere aumentata a 15 mg per via orale una volta al giorno, se tollerata.

- Livelli di riduzione della dose

| | Dose iniziale (10 mg) | In caso di aumento della dose (15 mg) ^a |
|--------------------|--|--|
| Livello di dose -1 | 5 mg | 10 mg |
| Livello di dose -2 | 5 mg (giorni 1-21 ogni 28 giorni) | 5 mg |
| Livello di dose -3 | Non applicabile | 5 mg (giorni 1-21 ogni 28 giorni) |
| | Non somministrare una dose inferiore a 5 mg (giorni 1-21 ogni 28 giorni) | |

^a Dopo 3 cicli di terapia di mantenimento con lenalidomide, la dose può essere aumentata a 15 mg per via orale una volta al giorno, se tollerata.

- *Trombocitopenia*

| | |
|---|--|
| Se le piastrine | Si raccomanda di |
| Scendono a $< 30 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritornano a $\geq 30 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide al livello di dose -1 una volta al giorno |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di $30 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritornano a $\geq 30 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa una volta al giorno |

- *Conta assoluta dei neutrofili (ANC) – neutropenia*

| | |
|---|--|
| Se l'ANC | Si raccomanda di ^a |
| Scende a < 0,5 x 10 ⁹ /L | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L | Riprendere lenalidomide al livello di dose -1 una volta al giorno |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di 0,5 x 10 ⁹ /L | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa una volta al giorno |

^a A discrezione del medico, se la neutropenia è l'unica tossicità a qualsiasi livello di dose, aggiungere il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e mantenere il livello di dose di lenalidomide.

- *Mieloma multiplo con almeno una precedente terapia*

Il trattamento con lenalidomide non deve essere iniziato se l'ANC è < 1,0 x 10⁹/L, e/o la conta piastrinica è < 75 x 10⁹/L, oppure, in funzione dell'infiltrazione del midollo osseo da parte delle plasmacellule, se la conta piastrinica è < 30 x 10⁹/L.

- *Dose raccomandata*

La dose iniziale raccomandata è di 25 mg di lenalidomide per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni. La dose raccomandata di desametasone è di 40 mg per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a 4, da 9 a 12 e da 17 a 20 di ogni ciclo di 28 giorni per i primi 4 cicli di terapia e successivamente di 40 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 4 ogni 28 giorni. I medici devono valutare con attenzione il dosaggio di desametasone da usare, prendendo in considerazione le condizioni e lo stato della malattia del paziente.

- *Livelli di riduzione della dose*

| | |
|--------------------|-------|
| Dose iniziale | 25 mg |
| Livello di dose -1 | 15 mg |
| Livello di dose -2 | 10 mg |
| Livello di dose -3 | 5 mg |

- *Trombocitopenia*

| | |
|--|--|
| Se le piastrine | Si raccomanda di |
| Inizialmente scendono a < 30 x 10 ⁹ /L | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritornano a ≥ 30 x 10 ⁹ /L | Riprendere lenalidomide al livello di dose-1 |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di 30 x 10 ⁹ /L | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritornano a ≥ 30 x 10 ⁹ /L | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -2 o -3) una volta al giorno. Non scendere al di sotto della dose di 5 mg una volta al giorno. |

- *Conta assoluta dei neutrofili (ANC) – neutropenia*

| | |
|--|--|
| Se l'ANC | Si raccomanda di ^a |
| Inizialmente scende a < 0,5 x 10 ⁹ /L | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L se la neutropenia è l'unica tossicità osservata | Riprendere lenalidomide alla dose iniziale una volta al giorno |
| Ritorna a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L se si osservano tossicità ematologiche dose-dipendenti diverse da neutropenia | Riprendere lenalidomide al livello di dose -1 una volta al giorno. |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di 0,5 x 10 ⁹ /L | Interrompere il trattamento con lenalidomide. |
| Ritorna a ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -1, -2 o -3) una volta al giorno. Non scendere al di sotto della dose di 5 mg una volta al giorno. |

^a A discrezione del medico, se la neutropenia è l'unica tossicità a qualsiasi livello di dose, aggiungere il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) e mantenere il livello di dose di lenalidomide.

Sindromi mielodisplastiche (MDS)

Il trattamento con lenalidomide non deve essere iniziato se l'ANC è $< 0,5 \times 10^9/L$ e/o la conta piastrinica è $< 25 \times 10^9/L$.

Dose raccomandata

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg di lenalidomide per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni.

- *Livelli di riduzione della dose*

| | |
|--------------------|--|
| Dose iniziale | 10 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni |
| Livello di dose -1 | 5 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 28 ogni 28 giorni |
| Livello di dose -2 | 2,5 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 28 ogni 28 giorni |
| Livello di dose -3 | 2,5 mg a giorni alterni nei giorni da 1 a 28 ogni 28 giorni |

- *Trombocitopenia*

| | |
|---|--|
| Se le piastrine | Si raccomanda di |
| Scendono a $< 25 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritornano a $\geq 25 \times 10^9/L$ - $< 50 \times 10^9/L$ in almeno 2 occasioni per ≥ 7 giorni o se la conta piastrinica ritorna a $\geq 50 \times 10^9/L$ in qualsiasi momento | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -1, -2 o -3) |

- *Conta assoluta dei neutrofili (ANC) – neutropenia*

| | |
|------------------------------------|--|
| Se l'ANC | Si raccomanda di |
| Scende a $< 0,5 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a $\geq 0,5 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -1, -2 o -3) |

Sospensione di lenalidomide

I pazienti che non presentano almeno una lieve risposta eritroide entro 4 mesi dall'inizio della terapia, dimostrata da una riduzione di almeno il 50% del fabbisogno trasfusionale o, se non sottoposti a trasfusioni, da un aumento di 1 g/dL dell'emoglobina, devono sospendere il trattamento con lenalidomide.

Linfoma mantellare (LM)

Dose raccomandata

La dose iniziale raccomandata è di 25 mg di lenalidomide per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a -21 di cicli ripetuti di 28 giorni.

- *Livelli di riduzione della dose*

| | |
|--------------------|--|
| Dose iniziale | 25 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni |
| Livello di dose -1 | 20 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni |
| Livello di dose -2 | 15 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni |
| Livello di dose -3 | 10 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni |
| Livello di dose -4 | 5 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni |
| Livello di dose -5 | 2,5 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni ¹ 5 mg a giorni alterni nei giorni da 1 a 21 ogni 28 giorni |

¹ - Nei paesi in cui la capsula da 2,5 mg è disponibile.

- *Trombocitopenia*

| | |
|---|---|
| Se le piastrine Scendono a $< 50 \times 10^9/L$ | Si raccomanda di Interrompere il trattamento con lenalidomide ed eseguire una conta completa delle cellule ematiche (CBC) almeno ogni 7 giorni |
| Ritornano a $\geq 60 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -1) |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di $50 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide ed eseguire una CBC almeno ogni 7 giorni |
| Ritornano a $\geq 60 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -2, -3, -4 o -5). Non scendere al di sotto del dosaggio -5 |

- *Conta assoluta dei neutrofili (ANC) – neutropenia*

| | |
|---|---|
| Se l'ANC Scende a $< 1 \times 10^9/L$ per almeno 7 giorni o Scende a $< 1 \times 10^9/L$ con febbre associata (temperatura corporea $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) oppure Scende a $< 0,5 \times 10^9/L$ | Si raccomanda di Interrompere il trattamento con lenalidomide ed eseguire una CBC almeno ogni 7 giorni |
| Ritorna a $\geq 1 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -1) |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di $1 \times 10^9/L$ per almeno 7 giorni o riduzione a $< 1 \times 10^9/L$ con febbre associata (temperatura corporea $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) oppure riduzione a $< 0,5 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide |
| Ritorna a $\geq 1 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -2, -3, -4, -5). Non scendere al di sotto del dosaggio -5 |

Linfoma follicolare (LF)

Il trattamento con lenalidomide non deve essere iniziato se l'ANC è $< 1 \times 10^9/L$ e/o la conta piastrinica è $< 50 \times 10^9/L$, a meno che non sia secondaria a infiltrazione del linfoma nel midollo osseo.

Dose raccomandata

La dose iniziale raccomandata di lenalidomide è di 20 mg, somministrata per via orale una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 di ogni ciclo di 28 giorni, fino a 12 cicli di trattamento. La dose iniziale raccomandata di rituximab è di 375 mg/m^2 per via endovenosa (e.v.) ogni settimana nel ciclo 1 (giorni 1, 8, 15 e 22) e nel giorno 1 di ogni ciclo di 28 giorni dal ciclo 2 al ciclo 5.

- *Livelli di riduzione della dose*

| | |
|--------------------|---|
| Dose iniziale | 20 mg una volta al giorno nei giorni 1-21, ogni 28 giorni |
| Livello di dose -1 | 15 mg una volta al giorno nei giorni 1-21, ogni 28 giorni |
| Livello di dose -2 | 10 mg una volta al giorno nei giorni 1-21, ogni 28 giorni |
| Livello di dose -3 | 5 mg una volta al giorno nei giorni 1-21, ogni 28 giorni |

Per gli aggiustamenti della dose dovuti a tossicità di rituximab, fare riferimento al corrispondente Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

- *Trombocitopenia*

| | |
|--|---|
| Se le piastrine Scendono a $< 50 \times 10^9/L$ | Si raccomanda di Interrompere il trattamento con lenalidomide ed eseguire una conta completa delle cellule ematiche (CBC) almeno ogni 7 giorni |
| Ritornano a $\geq 50 \times 10^9/L$ | Riprendere alla dose successiva più bassa (livello di dose -1) |

| | |
|---|---|
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di $50 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide ed eseguire una CBC almeno ogni 7 giorni |
| Ritornano a $\geq 50 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -2 o -3). Non scendere al di sotto del dosaggio -3. |
| <ul style="list-style-type: none"> • <i>Conta assoluta dei neutrofili (ANC) – neutropenia</i> | |
| Se l'ANC | Si raccomanda di ^a |
| Scende a $< 1,0 \times 10^9/L$ per almeno 7 giorni o Scende a $< 1,0 \times 10^9/L$ con febbre associata (temperatura corporea $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) oppure Scende a $< 0,5 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide ed eseguire una CBC almeno ogni 7 giorni |
| Ritorna a $\geq 1,0 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -1) |
| Per ogni successiva riduzione al di sotto di $1,0 \times 10^9/L$ per almeno 7 giorni o riduzione a $< 1,0 \times 10^9/L$ con febbre associata (temperatura corporea $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) oppure riduzione a $< 0,5 \times 10^9/L$ | Interrompere il trattamento con lenalidomide ed eseguire una CBC almeno ogni 7 giorni |
| Ritorna a $\geq 1 \times 10^9/L$ | Riprendere lenalidomide alla dose successiva più bassa (livello di dose -2 o -3). Non scendere al di sotto del livello di dose -3 |

^a A discrezione del medico, se la neutropenia è l'unica tossicità a qualsiasi livello di dose, aggiungere G-CSF

Linfoma mantellare (MCL) o linfoma follicolare (FL)

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

Tutti i pazienti devono ricevere una profilassi contro la TLS (allopurinolo, rasburicasi o un farmaco equivalente conformemente alle linee guida istituzionali) ed essere bene idratati (per via orale) durante la prima settimana del primo ciclo o, se clinicamente indicato, per un periodo più prolungato. Per monitorare la TLS i pazienti dovrebbero eseguire un pannello di esami biochimici settimanalmente durante il primo ciclo e secondo indicazione clinica.

Lenalidomide può essere continuata (mantenere la dose) nei pazienti con TLS di laboratorio o TLS clinica di grado 1, oppure a discrezione del medico, si riduce la dose di un livello, continuando lenalidomide. È necessario fornire un'intensa idratazione per via endovenosa e attuare appropriate misure mediche conformemente alla pratica standard di cura locale, fino a correggere le anomalie elettrolitiche. Per ridurre l'iperuricemia può essere necessaria una terapia con rasburicasi. Il paziente può essere ospedalizzato a discrezione del medico.

Nei pazienti con TLS di grado da 2 a 4 occorre interrompere il trattamento con lenalidomide e eseguire esami biochimici ogni settimana o in base all'indicazione clinica. È necessario fornire un'intensa idratazione per via endovenosa e attuare appropriate misure mediche conformemente alla pratica standard di cura locale, fino a correggere le anomalie elettrolitiche. La terapia con rasburicasi e l'ospedalizzazione del paziente sono a discrezione del medico. Una volta che la TLS è regredita al grado 0, iniziare di nuovo la terapia con lenalidomide alla dose successiva più bassa a discrezione del medico (vedere paragrafo 4.4).

Tumour flare reaction

A discrezione del medico, il trattamento con lenalidomide può essere continuato in pazienti con *Tumour Flare Reaction* (TFR) di grado 1 o 2, senza interruzioni o modificazioni. A discrezione del medico, può essere somministrata una terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi per brevi periodi e/o analgesici narcotici. Nei pazienti con TFR di grado 3 o 4, si deve sospendere il trattamento con lenalidomide e avviare la terapia con FANS, corticosteroidi e/o narcotici analgesici. Dopo riduzione della TFR a \leq grado 1, riprendere il trattamento con lenalidomide allo stesso livello di dose per il resto del ciclo. Per la gestione dei sintomi i pazienti possono essere trattati secondo le linee guida per la TFR di grado 1 e 2 (vedere paragrafo 4.4).

Tutte le indicazioni

Per altri effetti tossici di grado 3 o 4 che si ritengano correlati a lenalidomide, il trattamento deve essere interrotto e deve essere ripreso alla dose successiva più bassa solamente quando la tossicità è scesa ad un livello \leq grado 2, a discrezione del medico.

Deve essere considerata la sospensione o l'interruzione di lenalidomide in caso di rash cutaneo di grado 2 o 3. Il trattamento con lenalidomide deve essere interrotto in caso di angioedema, reazione anafilattica, rash di grado 4, rash esfoliativo o bolloso, o in caso di sospetta sindrome di Stevens-Johnson (SSJ), necrolisi epidermica tossica (NET) o reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), e non deve essere ripreso dopo la sospensione avvenuta a causa di queste reazioni.

Popolazione pediatrica

Revlimid non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti dalla nascita e fino ai 18 anni di età a causa di problematiche di sicurezza (vedere paragrafo 5.1).

- Anziani

I dati di farmacocinetica al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2. Lenalidomide è stata utilizzata in studi clinici condotti su pazienti con mieloma multiplo fino a 91 anni d'età, in pazienti con sindromi mielodisplastiche fino a 95 anni d'età e in pazienti con linfoma mantellare fino a 88 anni d'età (vedere paragrafo 5.1).

Poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di presentare una funzionalità renale ridotta, è necessario porre particolare attenzione nella scelta della dose ed eseguire per prudenza un monitoraggio della funzionalità renale.

Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti non eleggibili al trapianto

I pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi di età uguale o superiore a 75 anni devono essere attentamente valutati prima di considerare il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Per i pazienti di età superiore a 75 anni trattati con lenalidomide in associazione con desametasone, la dose iniziale di desametasone è di 20 mg una volta al giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di trattamento di 28 giorni.

Non si propongono aggiustamenti della dose per i pazienti di età superiore a 75 anni trattati con lenalidomide in associazione con melfalan e prednisone.

Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi di età uguale o superiore a 75 anni trattati con lenalidomide, si è registrata una più elevata incidenza di reazioni avverse gravi e di reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento.

La terapia con lenalidomide in associazione è stata meno tollerata nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi di età superiore a 75 anni, rispetto alla popolazione più giovane. Tra questi pazienti, la percentuale che ha interrotto il trattamento a causa di intolleranza (eventi avversi di grado 3 o 4 ed eventi avversi gravi) è stata più elevata rispetto ai pazienti di età $<$ 75 anni.

Mieloma multiplo: pazienti trattati in precedenza con almeno una terapia

La percentuale di pazienti con mieloma multiplo di età uguale o superiore a 65 anni non era significativamente diversa tra i gruppi trattati con lenalidomide/desametasone e con placebo/desametasone. In generale, tra questi pazienti e i pazienti più giovani non sono state osservate differenze in termini di sicurezza ed efficacia, anche se una maggiore predisposizione dei pazienti più anziani non può essere esclusa.

Sindromi mielodisplastiche

Per i pazienti con sindromi mielodisplastiche trattati con lenalidomide, non è stata osservata alcuna differenza complessiva in termini di sicurezza ed efficacia tra pazienti di età superiore a 65 anni e pazienti più giovani.

Linfoma mantellare

Per i pazienti con linfoma mantellare trattati con lenalidomide, non è stata osservata alcuna differenza complessiva in termini di sicurezza ed efficacia tra pazienti di età pari o superiore a 65 anni e pazienti di età inferiore a 65 anni.

Linfoma follicolare

Per i pazienti con linfoma follicolare trattati con lenalidomide in associazione con rituximab, la percentuale complessiva di eventi avversi nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni è simile a quella dei pazienti di età inferiore a 65 anni. Tra i pazienti delle due fasce di età non è stata osservata alcuna differenza di efficacia.

- Pazienti con compromissione renale

Lenalidomide viene principalmente escreta attraverso i reni; nei pazienti con gradi più elevati di compromissione renale la tollerabilità del trattamento può essere alterata (vedere paragrafo 4.4). È necessario porre particolare attenzione nello scegliere il dosaggio ed è consigliabile un monitoraggio della funzionalità renale.

Nei pazienti con lieve compromissione renale e mieloma multiplo, sindromi mielodisplastiche, linfoma mantellare o linfoma follicolare non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Nei pazienti con moderata o grave compromissione renale o con malattia renale allo stadio terminale, all'inizio della terapia e per tutta la durata del trattamento, si raccomandano i seguenti aggiustamenti della dose. Non ci sono esperienze di studi clinici di fase 3 in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (End Stage Renal Disease, ESRD) (CLcr < 30 mL/min, con necessità di dialisi).

Mieloma multiplo

| Funzionalità renale (CLcr) | Aggiustamenti della dose |
|--|---|
| Moderata compromissione renale ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$) | 10 mg una volta al giorno ¹ |
| Grave compromissione renale (CLcr < 30 mL/min, senza necessità di dialisi) | 7,5 mg una volta al giorno ² 15 mg a giorni alterni |
| Malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, con necessità di dialisi) | 5 mg una volta al giorno. Nei giorni di dialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi. |

¹ La dose può essere aumentata a 15 mg una volta al giorno dopo 2 cicli qualora il paziente non risponda al trattamento, ma tolleri il medicinale.

² Nei paesi in cui la capsula da 7,5 mg è disponibile.

Sindromi mielodisplastiche

| Funzionalità renale (CLcr) | Aggiustamenti della dose | |
|---|---------------------------------|---|
| Moderata compromissione renale ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$) | Dose iniziale | 5 mg una volta al giorno (giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni) |
| | Livello di dose -1* | 2,5 mg una volta al giorno (giorni da 1 a 28 di cicli ripetuti di 28 giorni) |
| | Livello di dose -2* | 2,5 mg a giorni alterni (giorni da 1 a 28 di cicli ripetuti di 28 giorni) |

| | | |
|---|---------------------|--|
| Grave compromissione renale (CLcr < 30 mL/min, senza necessità di dialisi) | Dose iniziale | 2,5 mg una volta al giorno (giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni) |
| | Livello di dose -1* | 2,5 mg a giorni alterni (giorni da 1 a 28 di cicli ripetuti di 28 giorni) |
| | Livello di dose -2* | 2,5 mg due volte la settimana (giorni da 1 a 28 di cicli ripetuti di 28 giorni) |
| Malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, con necessità di dialisi) Nei giorni di dialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi. | Dose iniziale | 2,5 mg una volta al giorno (giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni) |
| | Livello di dose -1* | 2,5 mg a giorni alterni (giorni da 1 a 28 di cicli ripetuti di 28 giorni) |
| | Livello di dose -2* | 2,5 mg due volte la settimana (giorni da 1 a 28 di cicli ripetuti di 28 giorni) |

* Livelli di riduzione della dose raccomandati durante il trattamento e alla ripresa del trattamento, per gestire la neutropenia o la trombocitopenia di grado 3 o 4, o altra tossicità di grado 3 o 4 ritenuta correlata a lenalidomide, come descritto in precedenza.

Linfoma mantellare

| Funzionalità renale (CLcr) | Aggiustamenti della dose (giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni) |
|--|---|
| Moderata compromissione renale ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$) | 10 mg una volta al giorno ¹ |
| Grave compromissione renale (CLcr < 30 mL/min, senza necessità di dialisi) | 7,5 mg una volta al giorno ² 15 mg a giorni alterni |
| Malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, con necessità di dialisi) | 5 mg una volta al giorno. Nei giorni di dialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi. |

¹ La dose può essere aumentata a 15 mg una volta al giorno dopo 2 cicli qualora il paziente non risponda al trattamento, ma tolleri il medicinale.

² Nei paesi in cui la capsula da 7,5 mg è disponibile.

Linfoma follicolare

| Funzionalità renale (CLcr) | Aggiustamenti della dose (giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni) |
|--|---|
| Moderata compromissione renale ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ mL/min}$) | 10 mg una volta al giorno ^{1,2} |
| Grave compromissione renale (CLcr < 30 mL/min, senza necessità di dialisi) | Nessun dato disponibile ³ |
| Malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (CLcr < 30 mL/min, con necessità di dialisi) | Nessun dato disponibile ³ |

¹ La dose può essere aumentata a 15 mg una volta al giorno dopo 2 cicli, qualora il paziente abbia tollerato la terapia.

² I pazienti che iniziano con una dose di 10 mg, in caso di riduzione della dose per gestire la neutropenia o la trombocitopenia di grado 3 o 4, oppure altre tossicità di grado 3 o 4 ritenute correlate alla lenalidomide non devono essere trattati con dosi inferiori a 5 mg a giorni alterni o 2,5 mg una volta al giorno.

³ I pazienti con compromissione renale grave o ESRD sono stati esclusi dallo studio.

Dopo l'inizio della terapia con lenalidomide, la successiva modifica della dose di lenalidomide in pazienti con funzionalità renale alterata deve basarsi sulla tollerabilità del trattamento per il singolo paziente, come sopra descritto.

- Pazienti con compromissione epatica

Lenalidomide non è stata formalmente studiata in pazienti con compromissione epatica e non vi sono specifiche raccomandazioni di dosaggio.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le capsule di Revlimid devono essere assunte per via orale nei giorni stabiliti, circa alla stessa ora. Le capsule non devono essere aperte, spezzate o masticate. Le capsule devono essere deglutite intere, preferibilmente con acqua, con o senza assunzione di cibo.

Si raccomanda di fare pressione su un solo lato della capsula per estrarla dal blister, riducendo così il rischio di deformarla o romperla.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Donne in gravidanza.
- Donne potenzialmente fertili, a meno che non siano rispettate tutte le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando lenalidomide è somministrata in associazione con altri medicinali, prima di iniziare il trattamento consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto corrispondente.

Precauzioni in caso di gravidanza

Lenalidomide è strutturalmente correlata a talidomide, un principio attivo con noto effetto teratogeno nell'uomo, che causa gravi difetti congeniti potenzialmente letali. Lenalidomide ha indotto nelle scimmie malformazioni simili a quelle descritte per talidomide (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). In caso di assunzione durante la gravidanza, nella specie umana è atteso un effetto teratogeno di lenalidomide.

Le condizioni del Programma di Prevenzione della Gravidanza devono essere soddisfatte per tutte le pazienti, a meno che non vi siano prove certe che la paziente non è in grado di concepire.

Criteri per stabilire che una donna non sia potenzialmente fertile

Una paziente di sesso femminile o la partner di un paziente di sesso maschile è considerata in grado di concepire a meno che non rispetti almeno uno dei seguenti criteri:

- Età ≥ 50 anni e amenorrea naturale per ≥ 1 anno (l'amenorrea conseguente una terapia antitumorale o durante l'allattamento non esclude la potenziale fertilità)
- Insufficienza ovarica precoce confermata da un ginecologo
- Pregressa salpingo-ovariectomia bilaterale o isterectomia
- Genotipo XY, sindrome di Turner, agenesia uterina.

Orientamento

Lenalidomide è controindicata per le donne potenzialmente fertili a meno che non siano soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- La paziente è consapevole che un rischio teratogeno per il feto è atteso
- La paziente è consapevole della necessità di adottare metodi contraccettivi efficaci, senza interruzione, almeno 4 settimane prima di iniziare il trattamento, per l'intera durata del trattamento e fino ad almeno 4 settimane dopo la fine del trattamento
- Anche in presenza di amenorrea, una paziente potenzialmente fertile deve seguire tutte le raccomandazioni per una contraccezione efficace
- La paziente deve essere in grado di attenersi a misure contraccettive efficaci

- La paziente è informata e consapevole delle conseguenze potenziali di una gravidanza e della necessità di rivolgersi immediatamente al medico se esista il rischio di una gravidanza
- La paziente è consapevole della necessità di iniziare il trattamento non appena le venga dispensata lenalidomide, a seguito di un test di gravidanza negativo
- La paziente è consapevole della necessità e accetta di sottoporsi a test di gravidanza almeno ogni 4 settimane, ad eccezione dei casi di confermata sterilizzazione tramite legatura delle tube
- La paziente dichiara di essere consapevole dei rischi e delle precauzioni necessarie associate all'uso di lenalidomide

Per quanto riguarda i pazienti di sesso maschile che assumono lenalidomide, studi farmacocinetici hanno dimostrato che, durante il trattamento, lenalidomide è presente a livelli estremamente bassi nel liquido seminale e non è rilevabile nel liquido seminale di soggetti sani 3 giorni dopo la sospensione della sostanza (vedere paragrafo 5.2). Per precauzione e prendendo in considerazione le popolazioni speciali di pazienti con un tempo di eliminazione prolungato, quali ad esempio pazienti con compromissione renale, tutti i pazienti di sesso maschile che assumono lenalidomide devono soddisfare le seguenti condizioni:

- Essere consapevoli del rischio teratogeno atteso in caso di attività sessuale con una donna in gravidanza o potenzialmente fertile
- Essere consapevoli della necessità di utilizzare profilattici in caso di attività sessuale con una donna in gravidanza o potenzialmente fertile che non adotta misure contraccettive efficaci (anche nel caso in cui l'uomo abbia effettuato un intervento di vasectomia) durante il trattamento e per almeno 7 giorni dopo la sospensione della dose e/o l'interruzione del trattamento.
- Essere consapevole che, se la partner inizia una gravidanza mentre il paziente sta assumendo Revlimid o subito dopo aver interrotto il trattamento con Revlimid, deve informarne immediatamente il medico e deve indirizzare la partner da un medico specialista o con esperienza in teratologia che possa valutare la situazione ed esprimere un parere.

In caso di donne potenzialmente fertili, il medico deve assicurarsi che:

- La paziente soddisfi i requisiti del Programma di Prevenzione della Gravidanza, compresa la conferma che abbia un adeguato livello di comprensione
- La paziente abbia accettato le condizioni menzionate in precedenza

Contracezione

Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare almeno un metodo contraccettivo efficace per almeno 4 settimane prima della terapia, durante la terapia e fino ad almeno 4 settimane dopo la terapia con lenalidomide, ed anche in caso di sospensione della dose, a meno che la paziente non si impegni a osservare un'astinenza assoluta e continua, confermata mese per mese. Nel caso non sia stata già iniziata una terapia anticoncezionale efficace, la paziente deve essere indirizzata a un medico specialista, al fine di instaurare un metodo contraccettivo efficace.

Di seguito, esempi di metodi contraccettivi considerati adeguati:

- Impianto
- Sistema intrauterino a rilascio di levonorgestrel (IUS)
- Medrossiprogesterone acetato depot
- Sterilizzazione tubarica
- Rapporto sessuale solo con partner di sesso maschile vasectomizzato; la vasectomia deve essere confermata da due analisi negative del liquido seminale
- Pillole a base di solo progestinico per inibire l'ovulazione (ad es. desogestrel)

A causa dell'aumentato rischio di tromboembolia venosa in pazienti con mieloma multiplo che assumono lenalidomide in regimi terapeutici di associazione, e in misura minore in pazienti con mieloma multiplo, sindromi mielodisplastiche e linfoma mantellare che assumono lenalidomide in monoterapia, è sconsigliato l'uso di contraccettivi orali di tipo combinato (vedere anche paragrafo 4.5). Se la paziente sta attualmente assumendo un contraccettivo orale di tipo combinato,

deve sostituire il metodo anticoncezionale con uno di quelli sopra indicati. Il rischio di tromboembolia venosa permane per 4-6 settimane dopo la sospensione del contraccettivo orale di tipo combinato. L'efficacia di steroidi contraccettivi può ridursi durante il trattamento concomitante con desametasone (vedere paragrafo 4.5).

Gli impianti e i sistemi intrauterini a rilascio di levonorgestrel sono associati ad un aumentato rischio di infezione dal momento dell'inserimento, nonché a sanguinamento vaginale irregolare. Deve essere considerata la possibilità di una profilassi a base di antibiotici, in particolare nelle pazienti affette da neutropenia.

I dispositivi intrauterini a rilascio di rame sono generalmente sconsigliati a causa del potenziale rischio di infezione dal momento dell'inserimento e a causa della perdita di sangue mestruale, che può avere effetti negativi sulle pazienti che presentano neutropenia o trombocitopenia.

Test di gravidanza

In accordo con la pratica locale, in pazienti potenzialmente fertili, devono essere eseguiti, sotto controllo medico, test di gravidanza, con una sensibilità minima di 25 mUI/mL, secondo le modalità descritte di seguito. Questo obbligo è valido anche per pazienti potenzialmente fertili che praticano astinenza assoluta e continua. Idealmente, il test di gravidanza, la prescrizione e la dispensazione del medicinale dovrebbero avvenire nello stesso giorno. Lenalidomide deve essere dispensata alle pazienti potenzialmente fertili entro 7 giorni dalla data di prescrizione.

Prima di iniziare il trattamento

Stabilito che la paziente abbia adottato un metodo contraccettivo efficace per almeno 4 settimane, deve essere eseguito un test di gravidanza sotto controllo medico durante il consulto in cui viene prescritta lenalidomide, oppure nei 3 giorni precedenti la visita dal medico. Il test deve garantire che la paziente non sia in gravidanza prima di iniziare il trattamento con lenalidomide.

Follow-up e termine del trattamento

Un test di gravidanza sotto controllo medico deve essere ripetuto almeno ogni 4 settimane, comprese almeno le 4 settimane successive alla fine del trattamento, ad eccezione dei casi di confermata sterilizzazione tramite legatura delle tube. Questi test di gravidanza devono essere eseguiti lo stesso giorno della prescrizione medica oppure nei 3 giorni precedenti la visita del medico.

Ulteriori precauzioni di impiego

I pazienti devono essere istruiti a non dare mai questo medicinale ad altre persone e a restituire al farmacista le capsule non utilizzate alla fine del trattamento per lo smaltimento sicuro.

I pazienti non devono donare il sangue durante la terapia con lenalidomide e per almeno 7 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Gli operatori sanitari e coloro che prestano assistenza al paziente devono indossare guanti monouso quando manipolano il blister o la capsula. Le donne in gravidanza accertata o sospetta non devono manipolare il blister o la capsula (vedere paragrafo 6.6).

Materiale educativo, limitazioni di prescrizione e dispensazione

Per aiutare i pazienti ad evitare l'esposizione del feto a lenalidomide, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornirà materiale educativo al personale medico, al fine di rafforzare le avvertenze sull'attesa teratogenicità di lenalidomide, di dare consigli sulla contraccezione prima che venga iniziata la terapia e di fornire indicazioni sulla necessità del test di gravidanza. Il medico deve informare i pazienti di sesso maschile e di sesso femminile in merito al rischio teratogeno e alle rigorose misure di prevenzione della gravidanza, come specificato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza, e fornire ai pazienti l'apposito opuscolo educativo, la scheda paziente e/o strumento equivalente, in conformità alle misure attuate a livello nazionale. Un sistema nazionale di controllo della distribuzione è stato attuato in collaborazione con ciascuna Autorità Nazionale Competente. Tale sistema prevede l'utilizzo di una scheda paziente e/o strumento equivalente, per il

controllo della prescrizione e della dispensazione, e la raccolta dei dati dettagliati relativi all'indicazione, in modo da controllare attentamente l'utilizzo *off-label* del medicinale all'interno del territorio nazionale. Idealmente, il test di gravidanza, il rilascio della prescrizione e la dispensazione del medicinale dovrebbero avvenire nello stesso giorno. Lenalidomide deve essere dispensata alle pazienti potenzialmente fertili entro 7 giorni dalla data di prescrizione e dopo l'esito negativo del test di gravidanza eseguito sotto controllo medico. Per le donne potenzialmente fertili la prescrizione può essere per una durata massima di trattamento di 4 settimane secondo i regimi posologici per le indicazioni approvate (vedere paragrafo 4.2), per tutti gli altri pazienti la prescrizione può essere per una durata massima di trattamento di 12 settimane.

Ulteriori avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Infarto del miocardio

Sono stati osservati casi di infarto del miocardio in pazienti che hanno ricevuto lenalidomide, in particolare in quelli con fattori di rischio noti e entro i primi 12 mesi, quando è stato somministrato in associazione con desametasone. I pazienti con fattori di rischio noti, compresi quelli con precedente trombosi, devono essere monitorati attentamente e si deve intervenire per tentare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad es. fumo, ipertensione e iperlipidemia).

Eventi tromboembolici venosi e arteriosi

Nei pazienti con mieloma multiplo, l'associazione di lenalidomide e desametasone è associata a un aumentato rischio di tromboembolia venosa (principalmente trombosi venosa profonda ed embolia polmonare). Il rischio di tromboembolia venosa si è evidenziato in misura minore quando lenalidomide è stata somministrata in associazione con melfalan e prednisone.

Nei pazienti con mieloma multiplo, sindromi mielodisplastiche e linfoma mantellare, il trattamento con lenalidomide in monoterapia è stato associato a un rischio inferiore di tromboembolia venosa (principalmente trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) rispetto ai pazienti con mieloma multiplo trattati con lenalidomide nella terapia in associazione (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Nei pazienti con mieloma multiplo, l'associazione di lenalidomide e desametasone è associata a un aumentato rischio di tromboembolia arteriosa (principalmente infarto del miocardio ed evento cerebrovascolare), che si è evidenziato in misura minore quando lenalidomide è stata somministrata in associazione a melfalan e prednisone. Il rischio di tromboembolia arteriosa è inferiore nei pazienti con mieloma multiplo trattati con lenalidomide in monoterapia rispetto ai pazienti con mieloma multiplo trattati con lenalidomide in regime terapeutico di associazione.

Pertanto, i pazienti con fattori di rischio noti di tromboembolia – compresa una precedente trombosi – devono essere monitorati attentamente. Si deve intervenire per tentare di minimizzare tutti i fattori di rischio modificabili (ad es. fumo, ipertensione e iperlipidemia). In questi pazienti, anche la somministrazione concomitante di agenti eritropoietici o una precedente anamnesi di eventi tromboembolici possono aumentare il rischio di trombosi. Si raccomanda pertanto, nei pazienti con mieloma multiplo che assumono lenalidomide e desametasone, di usare con precauzione agenti eritropoietici o altri agenti che possano aumentare il rischio di trombosi, come ad es. una terapia ormonale sostitutiva. Qualora la concentrazione di emoglobina aumenti oltre i 12 g/dL l'uso degli agenti eritropoietici deve essere interrotto.

I pazienti e i medici devono essere consapevoli della necessità di prestare attenzione ai segni e ai sintomi di tromboembolia. I pazienti devono rivolgersi al medico nel caso di comparsa di sintomi quali respiro corto, dolore al torace, gonfiore agli arti inferiori o superiori. A scopo profilattico, deve essere raccomandata l'assunzione di farmaci antitrombotici, soprattutto in pazienti con ulteriori fattori di rischio trombotico. La decisione di adottare misure profilattiche antitrombotiche deve essere presa dopo avere attentamente valutato i fattori di rischio relativi ad ogni singolo paziente.

Se il paziente manifesta un qualsiasi evento tromboembolico, il trattamento deve essere interrotto e si deve iniziare una terapia anticoagulante standard. Una volta che il paziente è stato stabilizzato con terapia anticoagulante e tutte le complicazioni dell'evento tromboembolico sono state risolte, il

trattamento con lenalidomide può essere ripreso alla dose originale a seguito di una valutazione beneficio rischio. Il paziente deve continuare la terapia anticoagulante durante il trattamento con lenalidomide.

Ipertensione polmonare

Sono stati segnalati casi di ipertensione polmonare, alcuni fatali, in pazienti trattati con lenalidomide. I pazienti devono essere valutati per rilevare segni e sintomi di malattia cardiopolmonare preesistente prima di iniziare e durante la terapia con lenalidomide.

Neutropenia e trombocitopenia

Le tossicità principali che limitano il dosaggio di lenalidomide includono neutropenia e trombocitopenia. Al fine di monitorare l'eventuale comparsa di citopenia, si deve eseguire una conta completa delle cellule ematiche, inclusa conta leucocitaria anche differenziale, conta delle piastrine, emoglobina ed ematocrito, al basale, una volta a settimana, durante le prime 8 settimane di trattamento con lenalidomide, e, successivamente, una volta al mese. Nei pazienti con linfoma mantellare, lo schema di monitoraggio deve essere ogni 2 settimane nei cicli 3 e 4 e successivamente all'inizio di ogni ciclo. Nei pazienti con linfoma follicolare, lo schema di monitoraggio deve avvenire settimanalmente nelle prime 3 settimane del ciclo 1 (28 giorni), ogni 2 settimane durante i cicli da 2 a 4 e, successivamente, all'inizio di ciascun ciclo. Può rendersi necessaria una interruzione e/o riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

In caso di neutropenia, il medico deve valutare la possibilità di utilizzare fattori della crescita nella gestione del paziente. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili.

I pazienti e i medici devono tenere sotto osservazione i segni e i sintomi di sanguinamento, incluse petecchie ed epistassi, soprattutto nei pazienti sottoposti a trattamento concomitante che può indurre sanguinamento (vedere paragrafo 4.8, Disturbi emorragici).

Si raccomanda cautela nella somministrazione concomitante di lenalidomide con altri agenti mielosoppressivi.

- Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti sottoposti ad ASCT trattati con lenalidomide in terapia di mantenimento

Le reazioni avverse osservate nello studio CALGB 100104 includevano eventi segnalati dopo trattamento con melfalan ad alte dosi e ASCT (HDM/ASCT) oltre a eventi segnalati nel periodo della terapia di mantenimento. Una seconda analisi ha identificato gli eventi che si sono verificati successivamente all'inizio della terapia di mantenimento. Nello studio IFM 2005-02, le reazioni avverse erano relative solamente al periodo della terapia di mantenimento.

Nel complesso, nei 2 studi che hanno valutato la terapia di mantenimento con lenalidomide nei pazienti con NDMM sottoposti ad ASCT, la neutropenia di grado 4 è stata osservata con frequenza più elevata nei bracci in terapia di mantenimento con lenalidomide rispetto ai bracci di mantenimento con placebo (rispettivamente 32,1% vs 26,7% [16,1% vs 1,8% dopo l'inizio della terapia di mantenimento] nello studio CALGB 100104 e 16,4% vs 0,7% nello studio IFM 2005-02). Eventi avversi di neutropenia insorti durante il trattamento che hanno comportato l'interruzione di lenalidomide sono stati segnalati rispettivamente nel 2,2% dei pazienti nello studio CALGB 100104 e nel 2,4% dei pazienti nello studio IFM 2005-02. In entrambi gli studi la neutropenia febbrile di grado 4 è stata segnalata con frequenze simili nei bracci in terapia di mantenimento con lenalidomide e nei bracci di mantenimento con placebo (rispettivamente 0,4% vs 0,5% [0,4% vs 0,5% dopo l'inizio della terapia di mantenimento] nello studio CALGB 100104 e 0,3% vs 0% nello studio IFM 2005-02). È necessario avvisare i pazienti di riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili; può essere necessaria la sospensione del trattamento e/o la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi che hanno valutato la terapia di mantenimento con lenalidomide nei pazienti con NDMM sottoposti ad ASCT, la trombocitopenia di grado 3 e 4 è stata osservata con frequenza più elevata nei bracci in terapia di mantenimento con lenalidomide rispetto ai bracci di mantenimento con placebo (rispettivamente 37,5% vs 30,3% [17,9% vs 4,1% dopo l'inizio della terapia di mantenimento] nello studio CALGB 100104 e 13,0% vs 2,9% nello studio IFM 2005-02). I pazienti e i medici devono

tenere sotto osservazione i segni e i sintomi di sanguinamento, incluse petecchie ed epistassi, soprattutto nei pazienti che assumono medicinali concomitanti che possono indurre sanguinamento (vedere paragrafo 4.8, Disturbi emorragici).

- Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti non eleggibili al trapianto trattati con lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone

Nello studio SWOG S0777, neutropenia di grado 4 è stata osservata con una frequenza minore nel braccio lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone (RVd) rispetto al braccio di confronto Rd (2,7% vs 5,9%). Neutropenia febbrile di grado 4 è stata segnalata con frequenze simili nei bracci RVd ed Rd (0,0% vs 0,4%). I pazienti devono essere avvisati di riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili; possono essere necessarie la sospensione del trattamento e/o una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Trombocitopenia di grado 3 o 4 è stata osservata con una frequenza maggiore nel braccio RVd rispetto al braccio di confronto Rd (17,2% vs 9,4%).

- Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti non eleggibili al trapianto trattati con lenalidomide in associazione con desametasone a basso dosaggio

È stata osservata neutropenia di grado 4 in misura minore nei bracci di trattamento con lenalidomide in associazione con desametasone, rispetto al braccio di confronto (8,5% in Rd [trattamento continuativo] e in Rd18 [trattamento per 18 cicli di quattro settimane], rispetto al 15% nel braccio melfalan/prednisone/talidomide, vedere paragrafo 4.8). Gli episodi di neutropenia febbrile di grado 4 erano coerenti con il braccio di confronto (0,6% nei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone Rd e Rd18, rispetto a 0,7% nei pazienti del braccio melfalan/prednisone/talidomide, vedere paragrafo 4.8).

È stata osservata trombocitopenia di grado 3 o 4 in misura minore nei bracci Rd e Rd18, rispetto al braccio di confronto (rispettivamente 8,1% vs 11,1%).

- Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti non eleggibili al trapianto trattati con lenalidomide in associazione con melfalan e prednisone

Negli studi clinici in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, l'associazione di lenalidomide con melfalan e prednisone è associata a una più elevata incidenza di neutropenia di grado 4 (34,1% nei pazienti del braccio melfalan, prednisone e lenalidomide seguito da lenalidomide [MPR+R] e melfalan, prednisone e lenalidomide seguito da placebo [MPR+p], rispetto al 7,8% dei pazienti trattati con MPP+p; vedere paragrafo 4.8). Episodi di neutropenia febbrile di grado 4 sono stati osservati non di frequente (1,7% nei pazienti trattati con MPR+R/MPR+p, rispetto a 0,0% nei pazienti trattati con MPP+p; vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con mieloma multiplo, l'associazione di lenalidomide con melfalan e prednisone è associata a una più elevata incidenza di trombocitopenia di grado 3 e di grado 4 (40,4% nei pazienti trattati con MPR+R/MPR+p, rispetto a 13,7% nei pazienti trattati con MPP+p; vedere paragrafo 4.8).

- Mieloma multiplo: pazienti con almeno una precedente terapia

Nei pazienti con mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia, l'associazione di lenalidomide e desametasone è associata a una più elevata incidenza di neutropenia di grado 4 (5,1% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo/desametasone; vedere paragrafo 4.8). Episodi di neutropenia febbrile di grado 4 sono stati osservati non di frequente (nello 0,6% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto allo 0,0% dei pazienti trattati con placebo/desametasone; vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con mieloma multiplo, l'associazione di lenalidomide e desametasone è associata a una più elevata incidenza di trombocitopenia di grado 3 e di grado 4 (rispettivamente nel 9,9% e nell'1,4% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto al 2,3% e allo 0,0% dei pazienti trattati con placebo/desametasone; vedere paragrafo 4.8).

- Sindromi mielodisplastiche

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche, il trattamento con lenalidomide è associato a una più elevata incidenza di neutropenia e trombocitopenia di grado 3 e 4, rispetto ai pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8).

- Linfoma mantellare

Nei pazienti con linfoma mantellare, il trattamento con lenalidomide è associato a una più elevata incidenza di neutropenia di grado 3 e 4 rispetto ai pazienti del braccio di controllo (vedere paragrafo 4.8).

- Linfoma follicolare

L'associazione di lenalidomide e rituximab nei pazienti affetti da linfoma follicolare è correlata a una più elevata incidenza di neutropenia di grado 3 o 4 rispetto ai pazienti nel braccio trattato con placebo/rituximab. La neutropenia febbrile e la trombocitopenia di grado 3 o 4 sono state osservate più frequentemente nel braccio trattato con lenalidomide/rituximab (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi della tiroide

Sono stati osservati casi di ipotiroidismo e di ipertiroidismo. Prima di iniziare il trattamento, si raccomanda un controllo ottimale delle comorbidità che influenzano la funzionalità tiroidea. Si raccomanda di monitorare la funzionalità tiroidea al basale e durante il trattamento.

Neuropatia periferica

Lenalidomide è strutturalmente correlata a talidomide, che è nota causare una grave neuropatia periferica.

Non vi è stato alcun aumento della neuropatia periferica osservata con lenalidomide in associazione con desametasone o melfalan e prednisone o lenalidomide in monoterapia, o con l'impiego a lungo termine di lenalidomide per il trattamento del mieloma multiplo di nuova diagnosi.

L'associazione di lenalidomide con bortezomib per via endovenosa e desametasone in pazienti affetti da mieloma multiplo è legata a una più elevata frequenza di neuropatia periferica. La frequenza è risultata minore quando bortezomib è stato somministrato per via sottocutanea. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.8 e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per bortezomib.

Tumour Flare Reaction e sindrome da lisi tumorale

Dal momento che lenalidomide presenta attività anti-neoplastica, possono manifestarsi complicanze della sindrome da lisi tumorale (*Tumour Lysis Syndrome*, TLS). TLS e la *Tumour Flare Reaction* (TFR) sono state comunemente osservate nei pazienti con leucemia linfocitica cronica (LLC) e non comunemente osservate nei pazienti con linfomi, trattati con lenalidomide. Casi di TLS con esito fatale sono stati segnalati durante il trattamento con lenalidomide. I pazienti a rischio di TLS e TFR sono quelli con massa tumorale elevata prima del trattamento. Si deve usare cautela quando si inizia il trattamento con lenalidomide in questi pazienti. Si raccomanda di monitorare attentamente tali pazienti, soprattutto durante il primo ciclo o l'aumento della dose, e di adottare le precauzioni appropriate. Vi sono state rare segnalazioni di TLS in pazienti con MM trattati con lenalidomide, mentre nessun caso è stato segnalato nei pazienti con MDS trattati con lenalidomide.

- Linfoma mantellare

Si raccomandano un attento monitoraggio e una valutazione per la TFR. I pazienti con elevato MIPI (*Mantel Cell Lymphoma International Prognostic Index*) alla diagnosi o malattia bulky (almeno una lesione che è ≥ 7 cm nel diametro maggiore) al basale possono essere a rischio di TFR. La *Tumour Flare Reaction* può simulare la progressione della malattia (PD). I pazienti degli studi MCL-002 e MCL-001 che manifestavano TFR di grado 1 e 2 sono stati trattati con corticosteroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o analgesici narcotici per la gestione dei sintomi della TFR. La decisione di adottare misure terapeutiche per la TFR deve essere presa dopo un'attenta valutazione clinica del singolo paziente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

- Linfoma follicolare

Si raccomandano un attento monitoraggio e una valutazione per la TFR. La *Tumour Flare Reaction* può simulare la PD. I pazienti che manifestavano TFR di grado 1 e 2 sono stati trattati con corticosteroidi, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e/o analgesici narcotici per la gestione dei sintomi della TFR. La decisione di adottare misure terapeutiche per la TFR deve essere presa dopo un'attenta valutazione clinica del singolo paziente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Si raccomandano un attento monitoraggio e una valutazione per la TLS. I pazienti devono essere ben idratati e ricevere una profilassi per la TLS, oltre a eseguire un pannello di esami biochimici settimanalmente durante il primo ciclo o per un periodo più lungo, secondo indicazione clinica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Massa tumorale

- Linfoma mantellare

Lenalidomide non è raccomandata per il trattamento dei pazienti con massa tumorale elevata se sono disponibili opzioni di trattamento alternative.

Morte precoce

Nello Studio MCL-002 è stato rilevato in generale un aumento evidente di decessi precoci (entro 20 settimane). I pazienti con massa tumorale elevata al basale presentano un rischio maggiore di morte precoce: vi sono stati 16/81 (20%) decessi precoci nel braccio lenalidomide e 2/28 (7%) decessi precoci nel braccio di controllo. Entro 52 settimane le cifre corrispondenti erano 32/81 (40%) e 6/28 (21%) (vedere paragrafo 5.1).

Eventi avversi

Nello Studio MCL-002 durante il ciclo di trattamento 1, 11/81 (14%) pazienti con massa tumorale elevata sono stati ritirati dalla terapia con lenalidomide, rispetto a 1/28 (4%) nel gruppo di controllo. Il motivo principale della sospensione del trattamento per i pazienti con massa tumorale elevata, durante il ciclo di trattamento 1 nel braccio lenalidomide, era imputabile a eventi avversi, 7/11 (64%). I pazienti con massa tumorale elevata devono perciò essere attentamente monitorati, per rilevare reazioni avverse (vedere paragrafo 4.8), inclusi eventuali segni di *Tumour Flare Reaction* (TFR). Per gli aggiustamenti della dose in caso di TFR, vedere paragrafo 4.2.

Una massa tumorale elevata è stata definita come almeno una lesione di ≥ 5 cm di diametro o 3 lesioni ≥ 3 cm.

Reazioni allergiche e severe reazioni cutanee

Nei pazienti trattati con lenalidomide sono stati riportati casi di reazioni allergiche, tra cui angioedema, reazione anafilattica e reazioni dermatologiche severe, incluse SSJ, NET e DRESS (vedere paragrafo 4.8). Chi prescrive il farmaco deve avvertire i pazienti relativamente ai segni e sintomi di queste reazioni e raccomandare ai pazienti di rivolgersi immediatamente a un medico se si presentano tali sintomi. Il trattamento con lenalidomide deve essere interrotto in caso di angioedema, reazione anafilattica, rash esfoliativo o bolloso o se si sospetta la SSJ, la NET o la DRESS, e non deve essere ripreso dopo la sospensione avvenuta a causa di queste reazioni. L'interruzione o la sospensione di lenalidomide deve essere presa in considerazione in caso di altre forme di reazioni cutanee a seconda della loro gravità. Si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti che hanno avuto precedenti reazioni allergiche a talidomide in quanto nella letteratura è stata riportata una possibile reazione crociata tra lenalidomide e talidomide. I pazienti con un'anamnesi precedente di rash in forma severa associata al trattamento con talidomide non devono ricevere lenalidomide.

Intolleranza al lattosio

Le capsule di Revlimid contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Secondi tumori primari

Negli studi clinici è stato osservato un aumento di secondi tumori primari (*Second Primary Malignancy*, SPM) nei pazienti affetti da mieloma trattati in precedenza con lenalidomide/desametasone (3,98 per 100 anni-persona) rispetto ai controlli (1,38 per 100 anni-persona). Gli SPM non invasivi sono costituiti da carcinomi cutanei basocellulari o squamocellulari. La maggior parte degli SPM invasivi era rappresentata da tumori solidi.

Negli studi clinici in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto, è stato osservato un aumento di 4,9 volte del tasso di incidenza di SPM ematologici (casi di LMA, MDS) nei pazienti trattati con lenalidomide in associazione con melfalan e prednisone fino a progressione (1,75 per 100 anni-persona), rispetto a melfalan in associazione con prednisone (0,36 per 100 anni-persona).

È stato osservato un aumento di 2,12 volte del tasso di incidenza di SPM solidi nei pazienti trattati con lenalidomide (9 cicli) in associazione con melfalan e prednisone (1,57 per 100 anni-persona), rispetto a melfalan in associazione con prednisone (0,74 per 100 anni-persona).

Nei pazienti trattati con lenalidomide in associazione con desametasone fino alla progressione o per 18 mesi, il tasso di incidenza di SPM ematologici (0,16 per 100 anni-persona) non era aumentato rispetto a talidomide in associazione con melfalan e prednisone (0,79 per 100 anni-persona).

È stato osservato un aumento di 1,3 volte del tasso di incidenza di SPM solidi nei pazienti trattati con lenalidomide in associazione con desametasone fino alla progressione o per 18 mesi (1,58 per 100 anni-persona) rispetto a talidomide in associazione con melfalan e prednisone (1,19 per 100 anni-persona).

Nei pazienti affetti da mieloma multiplo di nuova diagnosi trattati con lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone, il tasso di incidenza di SPM ematologici è stato pari a 0,00-0,16 per 100 anni-persona, mentre il tasso di incidenza di SMP solidi è stato di 0,21-1,04 per 100 anni-persona.

Il maggior rischio di secondi tumori primari associati a lenalidomide interessa anche i casi di NDMM dopo trapianto di cellule staminali. Benché non sia stato ancora completamente caratterizzato, questo rischio deve essere tenuto presente quando si prende in considerazione l'uso di Revlimid in questo ambito.

Il tasso di incidenza di neoplasie ematologiche, soprattutto LMA, MDS e neoplasie dei linfociti B (incluso il linfoma di Hodgkin) è stato 1,31 per 100 anni-persona per i bracci di trattamento con lenalidomide e 0,58 per 100 anni-persona per i bracci di trattamento con placebo (1,02 per 100 anni-persona per i pazienti esposti a lenalidomide dopo ASCT e 0,60 per 100 anni-persona per i pazienti non esposti a lenalidomide dopo ASCT). Il tasso di incidenza di SPM solidi è stato 1,36 per 100 anni-persona per i bracci di trattamento con lenalidomide e 1,05 per 100 anni-persona per i bracci di trattamento con placebo (1,26 per 100 anni-persona per i pazienti esposti a lenalidomide dopo ASCT e 0,60 per 100 anni-persona per i pazienti non esposti a lenalidomide dopo ASCT).

Il rischio di comparsa di SPM ematologici deve essere tenuto in considerazione prima di iniziare il trattamento con lenalidomide in associazione con melfalan o nel periodo immediatamente successivo a melfalan ad alto dosaggio e ASCT. I medici devono valutare attentamente i pazienti prima e durante il trattamento, utilizzando lo screening oncologico standard per la comparsa di SPM, e istituire il trattamento secondo le indicazioni.

Progressione a leucemia mieloide acuta (LMA) nella sindrome mielodisplastica (MDS) a rischio basso o intermedio-1

- Cariotipo

Variabili al basale, comprese anomalie citogenetiche complesse, sono associate a progressione a LMA nei soggetti trasfusione-dipendenti con anomalia da delezione isolata del 5q. In un'analisi combinata di due studi clinici condotti con lenalidomide in MDS a rischio basso o intermedio-1, i soggetti con

anomalie citogenetiche complesse presentavano il più elevato rischio cumulativo di progressione a LMA stimato a 2 anni (38,6%). Il tasso di progressione a LMA stimato a 2 anni nei pazienti con anomalia da delezione isolata del 5q è stato del 13,8%, rispetto al 17,3% per i pazienti con anomalia da delezione isolata del 5q e un'ulteriore anomalia citogenetica.

Di conseguenza, non è noto il rapporto beneficio/rischio di lenalidomide quando la MDS è associata a anomalia da delezione isolata del 5q e ad anomalie citogenetiche complesse.

- Stato TP53

Una mutazione di TP53 è presente nel 20-25% dei pazienti con MDS con anomalia da delezione isolata del 5q a basso rischio ed è associata a un rischio più elevato di progressione a LMA. In un'analisi post-hoc di uno studio clinico (MDS-004) condotto con lenalidomide in MDS a rischio basso o intermedio-1, il tasso di progressione a LMA stimato a 2 anni è stato del 27,5% nei pazienti con positività IHC-p53 (cut-off 1% di forte colorazione nucleare, utilizzando la valutazione immunohistochimica della proteina p53 come surrogato dello stato di mutazione di TP53) e del 3,6% nei pazienti con negatività IHC-p53 ($p = 0,0038$) (vedere paragrafo 4.8).

Progressione ad altri tumori maligni nel linfoma mantellare

Nel linfoma mantellare, la LMA, i tumori maligni delle cellule B e il carcinoma cutaneo non melanoma (NMSC) sono rischi identificati.

Secondi tumori primari nel linfoma follicolare

In uno studio sull'iNHL recidivato/refrattario che ha incluso pazienti con linfoma follicolare, non è stato osservato alcun aumento del rischio di secondi tumori primari (*Second Primary Malignancy*, SPM) nel braccio lenalidomide/rituximab rispetto al braccio placebo/rituximab. SPM ematologici di LMA si sono manifestati nello 0,29 per 100 persone-anno nel braccio lenalidomide/rituximab rispetto nello 0,29 per 100 persone-anno nei pazienti trattati con placebo/rituximab. Il tasso di incidenza degli SPM ematologici più solidi (escludendo i casi di cancro della cute non melanoma) è stato di 0,87 per 100 persone-anno nel braccio lenalidomide/rituximab rispetto a 1,17 per 100 persone-anno nei pazienti trattati con placebo/rituximab, con un follow-up mediano di 30,59 mesi (range da 0,6 a 50,9 mesi).

I cancri della cute non melanoma sono rischi identificati e comprendono il carcinoma squamocellulare della cute o il carcinoma basocellulare della cute.

I medici devono monitorare i pazienti per rilevare lo sviluppo di SPM. Quando si considera il trattamento con lenalidomide si devono valutare sia i benefici potenziali della lenalidomide sia i rischi di SPM.

Patologie epatiche

Sono stati osservati casi di insufficienza epatica, anche con esito fatale, in pazienti trattati con lenalidomide in terapia in associazione: insufficienza epatica acuta, epatite tossica, epatite citolitica, epatite colestatica ed epatite mista citolitica/colestatica. I meccanismi di grave epatotossicità indotta dal farmaco restano sconosciuti sebbene, in alcuni casi, i fattori di rischio possono essere rappresentati da epatopatia virale preesistente, elevati valori basali degli enzimi epatici ed eventualmente il trattamento con antibiotici.

Alterazioni dei test di funzionalità epatica sono state osservate con frequenza comune ed erano in genere asintomatiche e reversibili con la sospensione del trattamento. Una volta che i parametri sono tornati ai valori basali, si può considerare di riprendere il trattamento con una dose inferiore.

Lenalidomide è escreta per via renale. È importante aggiustare la dose nei pazienti con compromissione renale, al fine di evitare il raggiungimento di livelli plasmatici che possono aumentare il rischio di reazioni avverse ematologiche o epatotossicità più importanti. Si raccomanda di monitorare la funzionalità epatica, in particolare in caso di precedente o concomitante infezione

epatica virale oppure quando lenalidomide è somministrata in associazione con medicinali noti per essere associati a disfunzione epatica.

Infezione con o senza neutropenia

I pazienti con mieloma multiplo sono inclini a sviluppare infezioni, inclusa la polmonite. Con il trattamento con lenalidomide in associazione con desametasone è stata osservata una percentuale più elevata di infezioni, rispetto a MPT in pazienti con NDMM non eleggibili al trapianto, e con terapia di mantenimento con lenalidomide rispetto al placebo in pazienti con NDMM sottoposti a ASCT. Infezioni di grado ≥ 3 si sono verificate nel contesto della neutropenia in meno di un terzo dei pazienti. I pazienti con fattori di rischio noti per infezioni devono essere monitorati attentamente. Tutti i pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente il medico al primo segno di infezione (ad es. tosse, febbre, ecc.), per consentire un intervento tempestivo al fine di ridurre la gravità.

Riattivazione virale

Casi di riattivazione virale, inclusi casi gravi di riattivazione dell'herpes zoster o virus dell'epatite B (HBV), sono stati segnalati in pazienti trattati con lenalidomide.

Alcuni dei casi di riattivazione virale hanno avuto esito fatale.

Alcuni dei casi di riattivazione dell'herpes zoster hanno provocato herpes zoster disseminato, meningite da herpes zoster o herpes zoster oftalmico che hanno richiesto la sospensione temporanea o l'interruzione definitiva del trattamento con lenalidomide e un'adeguata terapia antivirale.

La riattivazione dell'epatite B è stata segnalata raramente nei pazienti trattati con lenalidomide, con pregressa infezione da virus dell'epatite B. Alcuni di questi casi sono progrediti in insufficienza epatica acuta, che ha comportato l'interruzione di lenalidomide e un adeguato trattamento antivirale. Prima di iniziare il trattamento con lenalidomide deve essere stabilito lo stato del virus dell'epatite B. Per i pazienti che risultano positivi ai test per l'infezione da HBV, si raccomanda di consultare un medico competente nel trattamento dell'epatite B. Si deve procedere con cautela quando lenalidomide viene utilizzata in pazienti con pregressa infezione da HBV, inclusi i pazienti che sono anti-HBc positivi ma HBsAg negativi. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni e sintomi di infezione da HBV attiva durante la terapia.

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), compresi casi fatali, con l'uso di lenalidomide. La PML è stata segnalata da diversi mesi a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con lenalidomide. Sono stati generalmente segnalati casi in pazienti con assunzione concomitante di desametasone o trattamento precedente con altre forme di chemioterapia immunosoppressiva. I medici devono monitorare i pazienti a intervalli regolari e considerare la PML nella diagnosi differenziale in pazienti che presentano segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali nuovi o in peggioramento. Occorre inoltre consigliare ai pazienti di informare il loro partner o coloro che li assistono circa il trattamento a cui sono sottoposti, poiché questi potrebbero notare dei sintomi di cui il paziente non è a conoscenza.

La valutazione della PML deve basarsi su esame neurologico, risonanza magnetica per immagini del cervello e analisi del liquido cerebrospinale per il DNA del virus John Cunningham (JCV) mediante reazione a catena della polimerasi (PCR) o biopsia cerebrale con test del JCV. Una PCR negativa per il JCV non esclude la PML. Possono essere giustificati ulteriori controlli e valutazioni se non è possibile stabilire una diagnosi alternativa.

In caso di sospetta PML, le ulteriori somministrazioni devono essere sospese fino a quando la diagnosi di PML sia stata esclusa. In caso di conferma di PML, la somministrazione di lenalidomide deve essere definitivamente interrotta.

Pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi

Si è registrato un tasso di intolleranza più elevato (eventi avversi di grado 3 o 4, eventi avversi gravi, interruzione del trattamento) nei pazienti di età > 75 anni, stadio ISS (*International Staging System*) III, performance status (PS) ≥ 2 valutato secondo i criteri ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) o CLcr < 60 mL/min, quando lenalidomide è stata somministrata in associazione. Deve essere attentamente valutata la capacità dei pazienti di tollerare il trattamento con lenalidomide in associazione, in considerazione dell'età, stadio ISS III, PS ≥ 2 valutato secondo i criteri ECOG o CLcr < 60 mL/min (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Cataratta

La cataratta è stata osservata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con lenalidomide in associazione con desametasone, in particolare in caso di utilizzo per un periodo prolungato. Si raccomanda di monitorare periodicamente la capacità visiva.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Gli agenti eritropoietici, o altri agenti che possono aumentare il rischio di trombosi, come ad esempio la terapia ormonale sostitutiva, devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con mieloma multiplo che assumono lenalidomide e desametasone (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Contraccettivi orali

Non sono stati condotti studi di interazione con contraccettivi orali. Lenalidomide non è un induttore enzimatico. In uno studio *in vitro* condotto con epatociti umani, lenalidomide, esaminata a varie concentrazioni, non ha indotto CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. Quindi, se lenalidomide viene somministrata da sola, non ci si attende induzione che conduce a ridotta efficacia di medicinali, tra cui i contraccettivi ormonali. Tuttavia, è noto che desametasone è un induttore da debole a moderato del CYP3A4 e che probabilmente influisce su altri enzimi e proteine di trasporto. Non si esclude che l'efficacia dei contraccettivi orali possa essere ridotta durante il trattamento. Devono essere adottate misure efficaci per evitare una gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Warfarin

La somministrazione concomitante di dosi ripetute di 10 mg di lenalidomide non ha prodotto alcun effetto sulla farmacocinetica di dosi singole di R- e S- warfarin. La somministrazione concomitante di una singola dose di 25 mg di warfarin non ha prodotto alcun effetto sulla farmacocinetica di lenalidomide. Tuttavia non è noto se esiste un'interazione durante l'uso clinico (trattamento concomitante con desametasone). Desametasone è un induttore enzimatico da debole a moderato e i suoi effetti su warfarin non sono noti. Si consiglia un attento monitoraggio della concentrazione di warfarin durante il trattamento.

Digossina

La somministrazione concomitante di 10 mg una volta al giorno di lenalidomide ha aumentato del 14% la concentrazione plasmatica di digossina (0,5 mg, dose singola) con un CI (intervallo di confidenza) del 90% [0,52%-28,2%]. Non è noto se l'effetto possa essere diverso nell'uso clinico (dosi superiori di lenalidomide e trattamento concomitante con desametasone). Pertanto, durante il trattamento con lenalidomide, è consigliato il monitoraggio della concentrazione di digossina.

Statine

In caso di somministrazione di statine con lenalidomide, si ha un aumento del rischio di rabdomiolisi, che può essere semplicemente additivo. È giustificato un monitoraggio clinico e di laboratorio potenziato, in particolare durante le prime settimane di trattamento.

Desametasone

La somministrazione concomitante di una dose singola o di dosi multiple di desametasone (40 mg una volta al giorno) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di dosi multiple di lenalidomide (25 mg una volta al giorno).

Interazioni con gli inibitori della P-glicoproteina (P-gp)

In vitro, lenalidomide è un substrato della P-gp, ma non è un inibitore della P-gp. La somministrazione concomitante di dosi multiple del potente inibitore della P-gp, chinidina (600 mg, due volte al giorno) o dell'inibitore/substrato ad azione moderata della P-gp temsirolimus (25 mg), non ha un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di lenalidomide (25 mg). La somministrazione concomitante di lenalidomide non altera la farmacocinetica di temsirolimus.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

A causa del potenziale teratogeno, lenalidomide deve essere prescritta nell'ambito di un Programma di Prevenzione della Gravidanza (vedere paragrafo 4.4), a meno che non vi siano prove certe che la paziente non è potenzialmente fertile.

Donne potenzialmente fertili / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne potenzialmente fertili devono adottare un metodo contraccettivo efficace. In caso di gravidanza durante il trattamento con lenalidomide, la terapia deve essere sospesa e la paziente deve recarsi da un medico specialista o con esperienza in teratologia che possa valutare la situazione ed esprimere un parere. In caso di gravidanza della partner di un paziente di sesso maschile che assume lenalidomide, la partner deve essere informata di recarsi da un medico specialista o con esperienza in teratologia che possa valutare la situazione ed esprimere un parere.

Durante il trattamento, lenalidomide è presente a livelli estremamente bassi nel liquido seminale e non è rilevabile nel liquido seminale di soggetti sani 3 giorni dopo la sospensione della sostanza (vedere paragrafo 5.2). Per precauzione e prendendo in considerazione le popolazioni speciali di pazienti con un tempo di eliminazione prolungato, quali ad esempio pazienti con alterazioni della funzionalità renale, tutti i pazienti di sesso maschile che assumono lenalidomide devono utilizzare profilattici per l'intera durata del trattamento, durante la sospensione della dose e fino ad una settimana dopo l'interruzione della terapia, qualora la propria partner sia in gravidanza o potenzialmente fertile e non utilizzi alcun metodo anticoncezionale.

Gravidanza

Lenalidomide è strutturalmente correlata a talidomide, un principio attivo con noto effetto teratogeno nell'uomo, che causa gravi difetti congeniti potenzialmente letali.

Lenalidomide ha indotto nelle scimmie malformazioni simili a quelle descritte per talidomide (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, un effetto teratogeno di lenalidomide è atteso, e lenalidomide è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Poiché non è noto se lenalidomide sia secreta nel latte materno, si raccomanda di interrompere l'allattamento al seno durante la terapia con lenalidomide.

Fertilità

Uno studio di fertilità, condotto nei ratti con dosi di lenalidomide fino a 500 mg/kg (all'incirca da 200 a 500 volte le dosi di 25 mg e 10 mg, rispettivamente, utilizzate nell'uomo e calcolate in base alla superficie corporea), non ha evidenziato effetti avversi sulla fertilità né tossicità materna.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lenalidomide altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono stati riportati affaticamento, capogiri, sonnolenza, vertigini e visione offuscata durante il trattamento con lenalidomide. Si raccomanda pertanto cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti sottoposti ad ASCT trattati con lenalidomide in terapia di mantenimento

Per determinare le reazioni avverse nello studio CALGB 100104 è stato applicato un approccio conservativo. Le reazioni avverse descritte nella Tabella 1 includevano eventi segnalati dopo HDM/ASCT insieme a eventi osservati nel periodo della terapia di mantenimento. Una seconda analisi, che ha identificato gli eventi che si sono verificati in seguito all'inizio della terapia di mantenimento, suggerisce che le frequenze descritte nella Tabella 1 possono essere più elevate di quanto effettivamente osservato durante il periodo della terapia di mantenimento. Nello studio IFM 2005-02, le reazioni avverse erano relative solamente al periodo della terapia di mantenimento.

Le reazioni avverse gravi osservate più frequentemente ($\geq 5\%$) con lenalidomide in terapia di mantenimento, rispetto al placebo, sono state:

- Polmonite (10,6%; termine combinato) dallo studio IFM 2005-02
- Infezione polmonare (9,4% [9,4% dopo l'inizio della terapia di mantenimento]) dallo studio CALGB 100104

Nello studio IFM 2005-02, le reazioni avverse osservate più frequentemente con lenalidomide in terapia di mantenimento, rispetto al placebo, sono state neutropenia (60,8%), bronchite (47,4%), diarrea (38,9%), nasofaringite (34,8%), spasmi muscolari (33,4%), leucopenia (31,7%), astenia (29,7%), tosse (27,3%), trombocitopenia (23,5%), gastroenterite (22,5%) e piressia (20,5%).

Nello studio CALGB 100104, le reazioni avverse osservate più frequentemente con lenalidomide in terapia di mantenimento, rispetto al placebo, sono state neutropenia (79,0% [71,9% dopo l'inizio della terapia di mantenimento]), trombocitopenia (72,3% [61,6%]), diarrea (54,5% [46,4%]), rash (31,7% [25,0%]), infezione delle vie respiratorie superiori (26,8% [26,8%]), affaticamento (22,8% [17,9%]), leucopenia (22,8% [18,8%]) e anemia (21,0% [13,8%]).

Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti non eleggibili al trapianto trattati con lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone

Nello studio SWOG S0777, le reazioni avverse gravi osservate più frequentemente ($\geq 5\%$) con lenalidomide in associazione con bortezomib per via endovenosa e desametasone, rispetto a lenalidomide in associazione con desametasone, sono state:

- Ipotensione (6,5%), infezione polmonare (5,7%), disidratazione (5,0%)

Le reazioni avverse osservate più frequentemente con lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone, rispetto a lenalidomide in associazione con desametasone, sono state: affaticamento (73,7%), neuropatia periferica (71,8%), trombocitopenia (57,6%), stipsi (56,1%) e ipocalcemia (50,0%).

Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti non eleggibili al trapianto trattati con lenalidomide in associazione con desametasone a basso dosaggio

Le reazioni avverse gravi osservate più frequentemente ($\geq 5\%$) con lenalidomide in associazione con desametasone a basso dosaggio (Rd e Rd18), rispetto a melfalan, prednisone e talidomide (MPT), sono state:

- Polmonite (9,8%)
- Insufficienza renale (anche acuta) (6,3%)

Le reazioni avverse osservate più frequentemente con Rd o Rd18 rispetto a MPT sono state: diarrea (45,5%), affaticamento (32,8%), dolore dorsale (32,0%), astenia (28,2%), insonnia (27,6%), rash (24,3%), diminuzione dell'appetito (23,1%), tosse (22,7%), piressia (21,4%) e spasmi muscolari (20,5%).

Pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto trattati con lenalidomide in associazione con melfalan e prednisone

Le reazioni avverse gravi osservate più frequentemente ($\geq 5\%$) con melfalan, prednisone e lenalidomide seguiti da terapia di mantenimento con lenalidomide (MPR+R) o melfalan, prednisone e lenalidomide seguiti da placebo (MPR+p), rispetto a melfalan, prednisone e placebo seguiti da placebo (MPp+p), sono state:

- Neutropenia febbrile (6,0%)
- Anemia (5,3%)

Le reazioni avverse osservate più frequentemente con MPR+R o MPR+p rispetto a MPp+p sono state: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70,0%), leucopenia (38,8%), stipsi (34,0%), diarrea (33,3%), rash (28,9%), piressia (27,0%), edema periferico (25,0%), tosse (24,0%), diminuzione dell'appetito (23,7%) e astenia (22,0%).

Mieloma multiplo: pazienti con almeno una precedente terapia

In due studi di fase 3 controllati con placebo, 353 pazienti con mieloma multiplo sono stati esposti a trattamento combinato di lenalidomide/desametasone e 351 a trattamento combinato di placebo/desametasone.

Le reazioni avverse più gravi osservate con maggiore frequenza con l'associazione lenalidomide/desametasone rispetto all'associazione placebo/desametasone sono state:

- Tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) (vedere paragrafo 4.4)
- Neutropenia di grado 4 (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente con lenalidomide e desametasone, rispetto a placebo e desametasone, combinando gli studi clinici sul mieloma multiplo (MM-009 e MM-010), sono state affaticamento (43,9%), neutropenia, (42,2%), stipsi (40,5%), diarrea (38,5%), crampi muscolari (33,4%), anemia (31,4%), trombocitopenia (21,5%) e rash (21,2%).

Sindromi mielodisplastiche

Il profilo di sicurezza globale di lenalidomide nei pazienti con sindromi mielodisplastiche si basa sui dati derivati da un totale di 286 pazienti inclusi in uno studio di fase 2 e uno studio di fase 3 (vedere paragrafo 5.1). Nella fase 2, tutti i 148 pazienti erano in trattamento con lenalidomide. Nello studio di fase 3, 69 pazienti erano trattati con lenalidomide 5 mg, 69 pazienti erano trattati con lenalidomide 10 mg e 67 pazienti ricevevano placebo durante la fase di doppio cieco dello studio.

La maggior parte delle reazioni avverse tendeva a verificarsi durante le prime 16 settimane di terapia con lenalidomide.

Le reazioni avverse gravi comprendono:

- Tromboembolia venosa (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) (vedere paragrafo 4.4)
- Neutropenia di grado 3 o 4, neutropenia febbrile e trombocitopenia di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse più comunemente osservate che si sono verificate con maggiore frequenza nei gruppi trattati con lenalidomide rispetto al braccio di controllo (placebo) nello studio di fase 3, sono state neutropenia, (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarrea (34,8%), stipsi (19,6%), nausea (19,6%), prurito (25,4%), rash (18,1%), affaticamento (18,1%) e spasmi muscolari (16,7%).

Linfoma mantellare

Il profilo di sicurezza globale di lenalidomide nei pazienti con linfoma mantellare si basa sui dati derivati da 254 pazienti inclusi in uno studio, MCL-002, di fase 2 randomizzato, controllato (vedere paragrafo 5.1).

Nella tabella 3 sono state incluse, inoltre, le reazioni avverse al farmaco (ADR) osservate nello studio di supporto MCL-001.

Le reazioni avverse gravi osservate più di frequente nello studio MCL-002 (con una differenza di almeno 2 punti percentuali) nel braccio lenalidomide rispetto a quello di controllo sono state:

- Neutropenia (3,6%)
- Embolia polmonare (3,6%)
- Diarrea (3,6%)

Le reazioni avverse più comunemente osservate che si sono verificate con maggiore frequenza nel braccio lenalidomide rispetto a quello di controllo, nello studio MCL-002, sono state neutropenia, (50,9%), anemia (28,7%), diarrea (22,8%), affaticamento (21,0%), stipsi (17,4%), piressia (16,8%) e rash (inclusa dermatite allergica) (16,2%).

Nello studio MCL-002 è stato rilevato in generale un aumento evidente di decessi precoci (entro 20 settimane). I pazienti con massa tumorale elevata al basale presentano un rischio maggiore di morte precoce: 16/81 (20%) decessi precoci nel braccio lenalidomide e 2/28 (7%) decessi precoci nel braccio di controllo. Entro 52 settimane le cifre corrispondenti erano 32/81 (39,5%) e 6/28 (21%) (vedere paragrafo 5.1).

Durante il ciclo di trattamento 1, 11/81 (14%) pazienti con massa tumorale elevata sono stati ritirati dalla terapia con lenalidomide, rispetto a 1/28 (4%) nel gruppo di controllo. Il motivo principale della sospensione del trattamento per i pazienti con massa tumorale elevata, durante il ciclo di trattamento 1 nel braccio lenalidomide, era imputabile a eventi avversi, 7/11 (64%).

Una massa tumorale elevata è stata definita come almeno una lesione di ≥ 5 cm di diametro o 3 lesioni ≥ 3 cm.

Linfoma follicolare

Il profilo di sicurezza complessivo di lenalidomide in associazione con rituximab in pazienti con linfoma follicolare precedentemente trattati è basato sui dati di 294 pazienti ottenuti in uno studio di fase 3 randomizzato e controllato (studio NHL-007). In aggiunta nella tabella 5 sono state incluse le reazioni avverse da farmaci riportate nello studio di supporto NHL-008.

Le reazioni avverse gravi osservate con maggiore frequenza (con una differenza di almeno 1 punto percentuale) nello studio NHL-007 nel braccio lenalidomide/rituximab rispetto al braccio placebo/rituximab sono state:

- Neutropenia febbrile (2,7%)
- Embolia polmonare (2,7%)
- Polmonite (2,7%)

Nello studio NHL-007, le reazioni avverse osservate con maggiore frequenza nel braccio lenalidomide/rituximab rispetto al braccio placebo/rituximab (con una differenza di frequenza di almeno il 2% tra i bracci) sono state neutropenia (58,2%), diarrea (30,8%), leucopenia (28,8%), stipsi (21,9%), tosse (21,9%) e affaticamento (21,9%).

Elenco riassuntivo delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate in pazienti trattati con lenalidomide sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse sono state inserite nella categoria appropriata della tabella seguente, in accordo alla frequenza più elevata osservata in uno qualsiasi degli studi clinici principali.

Tabella riassuntiva per la monoterapia nel MM

La seguente tabella è stata compilata sulla base dei dati raccolti durante gli studi sul NDMM in pazienti sottoposti ad ASCT trattati con lenalidomide in terapia di mantenimento. I dati non sono stati

aggiornati tenendo conto della maggiore durata della terapia nei bracci di trattamento contenenti lenalidomide, continuati fino alla progressione della malattia, rispetto ai bracci placebo negli studi pivotal sul mieloma multiplo (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi clinici nei pazienti con mieloma multiplo trattati con lenalidomide in terapia di mantenimento

| Classificazione per sistemi e organi/Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3-4/Frequenza |
|--|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | <p><u>Molto comune</u> Polmonite^{◊,a}, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione neutropenica, bronchite[◊], influenza[◊], gastroenterite[◊], sinusite, nasofaringite, rinite</p> <p><u>Comune</u> Infezione[◊], infezione delle vie urinarie^{◊,*}, infezioni delle vie respiratorie inferiori, infezione polmonare[◊]</p> | <p><u>Molto comune</u> Polmonite^{◊,a}, infezione neutropenica</p> <p><u>Comune</u> Sepsi^{◊,b}, batteriemia, infezione polmonare[◊], infezione batterica delle vie respiratorie inferiori, bronchite[◊], influenza[◊], gastroenterite[◊], herpes zoster[◊], infezione[◊]</p> |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | <p><u>Comune</u> Sindrome mielodisplastica^{◊,*}</p> | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <p><u>Molto comune</u> Neutropenia^{^,◊}, neutropenia febbrile^{^,◊}, trombocitopenia^{^,◊}, anemia, leucopenia[◊], linfopenia</p> | <p><u>Molto comune</u> Neutropenia^{^,◊}, neutropenia febbrile^{^,◊}, trombocitopenia^{^,◊}, anemia, leucopenia[◊], linfopenia</p> <p><u>Comune</u> Pancitopenia[◊]</p> |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | <p><u>Molto comune</u> Ipokaliemia</p> | <p><u>Comune</u> Ipokaliemia, disidratazione</p> |
| Patologie del sistema nervoso | <p><u>Molto comune</u> Parestesia</p> <p><u>Comune</u> Neuropatia periferica^c</p> | <p><u>Comune</u> Cefalea</p> |
| Patologie vascolari | <p><u>Comune</u> Embolia polmonare^{◊,*}</p> | <p><u>Comune</u> Trombosi venosa profonda^{^,◊,d}</p> |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <p><u>Molto comune</u> Tosse</p> <p><u>Comune</u> Dispnea[◊], rinorrea</p> | <p><u>Comune</u> Dispnea[◊]</p> |
| Patologie gastrointestinali | <p><u>Molto comune</u> Diarrea, stipsi, dolore addominale, nausea</p> <p><u>Comune</u> Vomito, dolore addominale superiore</p> | <p><u>Comune</u> Diarrea, vomito, nausea</p> |
| Patologie epatobiliari | <p><u>Molto comune</u> Test di funzionalità epatica</p> | <p><u>Comune</u> Test di funzionalità epatica</p> |

| Classificazione per sistemi e organi/Termini preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3-4/Frequenza |
|---|--|--|
| | alterati | alterati |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | <u>Molto comune</u> Rash, cute secca | <u>Comune</u> Rash, prurito |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | <u>Molto comune</u> Spasmi muscolari <u>Comune</u> Mialgia, dolore muscoloscheletrico | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <u>Molto comune</u> Affaticamento, astenia, ipertensione | <u>Comune</u> Affaticamento, astenia |

⁰ Reazioni avverse riferite come gravi negli studi clinici nei pazienti con NDMM sottoposti ad ASCT

^{*} Riguarda solamente le reazioni avverse gravi

[^] Vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

^a Il termine combinato dell'evento avverso (AE) "Polmonite" comprende i seguenti termini preferiti (PT): broncopolmonite, polmonite lobare, polmonite da Pneumocystis jirovecii, polmonite, polmonite da Klebsiella, polmonite da legionella, polmonite da micoplasma, polmonite pneumococcica, polmonite streptococcica, polmonite virale, malattia polmonare, polmonite

^b Il termine combinato dell'evento avverso (AE) "Sepsi" comprende i seguenti termini preferiti (PT): sepsi batterica, sepsi pneumococcica, shock settico, sepsi stafilococcica

^c Il termine combinato dell'evento avverso (AE) "Neuropatia periferica" comprende i seguenti termini preferiti (PT): neuropatia periferica, neuropatia periferica sensoriale, polineuropatia

^d Il termine combinato dell'evento avverso (AE) "Trombosi venosa profonda" comprende i seguenti termini preferiti (PT): trombosi venosa profonda, trombosi, trombosi venosa

Tabella riassuntiva per la terapia in associazione nel MM

La seguente tabella è stata compilata sulla base dei dati raccolti durante gli studi sul mieloma multiplo con terapia in associazione. I dati non sono stati aggiornati tenendo conto della maggiore durata del trattamento nei bracci contenenti lenalidomide continuati fino alla progressione della malattia, rispetto ai bracci di confronto negli studi pivotal sul mieloma multiplo (vedere paragrafo 5.1).

Tabella 2. Reazioni avverse segnalate negli studi clinici nei pazienti con mieloma multiplo trattati con lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone, desametasone, o melfalan e prednisone

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3–4/Frequenza |
|--|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | <p><u>Molto comune</u> Polmonite^{◊,◊◊}, infezione delle vie respiratorie superiori[◊], infezioni batteriche, virali e micotiche (incluse infezioni opportunistiche)[◊], nasofaringite, faringite, bronchite[◊], rinite</p> <p><u>Comune</u> Sepsi^{◊,◊◊}, infezione polmonare^{◊◊}, infezione delle vie urinarie^{◊◊}, sinusite[◊]</p> | <p><u>Comune</u> Polmonite^{◊,◊◊}, infezioni batteriche, virali e micotiche (incluse infezioni opportunistiche)[◊], cellulite[◊], sepsi^{◊,◊◊}, infezione polmonare^{◊◊}, bronchite[◊], infezione delle vie respiratorie^{◊◊}, infezione delle vie urinarie^{◊◊}, enterocolite infettiva</p> |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | <p><u>Non comune</u> Carcinoma basocellulare^{^◊} Carcinoma cutaneo squamocellulare^{^◊*}</p> | <p><u>Comune</u> Leucemia mieloide acuta[◊], sindrome mielodisplastica[◊], carcinoma cutaneo squamocellulare^{^◊,**,}</p> <p><u>Non comune</u> Leucemia acuta a cellule T[◊], carcinoma basocellulare^{^◊}, sindrome da lisi tumorale</p> |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <p><u>Molto comune</u> Neutropenia^{^◊,◊◊}, trombocitopenia^{^◊,◊◊}, anemia[◊], disturbo emorragico[^], leucopenie, linfopenia</p> <p><u>Comune</u> Neutropenia febbrile^{^◊}, pancitopenia[◊]</p> <p><u>Non comune</u> Emolisi, anemia emolitica autoimmune, anemia emolitica</p> | <p><u>Molto comune</u> Neutropenia^{^◊,◊◊}, trombocitopenia^{^◊,◊◊}, anemia[◊], leucopenie, linfopenia</p> <p><u>Comune</u> Neutropenia febbrile^{^◊}, pancitopenia[◊], anemia emolitica</p> <p><u>Non comune</u> Ipercoagulazione, coagulopatia</p> |
| Disturbi del sistema immunitario | <p><u>Non comune</u> Ipersensibilità[^]</p> | |
| Patologie endocrine | <p><u>Comune</u> Ipotiroidismo</p> | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | <p><u>Molto comune</u> Ipokaliemia^{◊,◊◊}, iperglicemia, ipoglicemia, ipocalcemia[◊], iponatriemia[◊], disidratazione^{◊◊}, diminuzione dell'appetito^{◊◊}, diminuzione del peso</p> <p><u>Comune</u> Ipomagnesiemia, iperuricemia, ipercalcemia</p> | <p><u>Comune</u> Ipokaliemia^{◊,◊◊}, iperglicemia, ipocalcemia[◊], diabete mellito[◊], ipofosfatemia, iponatriemia[◊], iperuricemia, gotta, disidratazione^{◊◊}, diminuzione dell'appetito^{◊◊}, diminuzione del peso</p> |

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3-4/Frequenza |
|---|---|---|
| Disturbi psichiatrici | <u>Molto comune</u> Stato depressivo, insonnia <u>Non comune</u> Perdita della libido | <u>Comune</u> Stato depressivo, insonnia |
| Patologie del sistema nervoso | <u>Molto comune</u> Neuropatie periferiche ^{◊◊} , parestesia, capogiri ^{◊◊} , tremore, disgeusia, cefalea <u>Comune</u> Atassia, disturbi dell'equilibrio, sincope ^{◊◊} , nevralgia, disestesia | <u>Molto comune</u> Neuropatie periferiche ^{◊◊} <u>Comune</u> Evento cerebrovascolare [◊] , capogiri ^{◊◊} , sincope ^{◊◊} , nevralgia <u>Non comune</u> Emorragia intracranica [^] , attacco ischemico transitorio, ischemia cerebrale |
| Patologie dell'occhio | <u>Molto comune</u> Cataratta, visione offuscata <u>Comune</u> Riduzione dell'acuità visiva | <u>Comune</u> Cataratta <u>Non comune</u> Cecità |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | <u>Comune</u> Sordità (inclusa ipoacusia), tinnito | |
| Patologie cardiache | <u>Comune</u> Fibrillazione atriale ^{◊,◊◊} , bradicardia <u>Non comune</u> Aritmia, intervallo QT prolungato, flutter atriale, extrasistoli ventricolari | <u>Comune</u> Infarto del miocardio (anche acuto) ^{^◊} , fibrillazione atriale ^{◊,◊◊} , insufficienza cardiaca congestizia [◊] , tachicardia, insufficienza cardiaca ^{◊,◊◊} , ischemia miocardica [◊] |
| Patologie vascolari | <u>Molto comune</u> Eventi tromboembolici venosi [^] , prevalentemente trombosi venosa profonda ed embolia polmonare ^{^,◊,◊◊} , ipotensione ^{◊◊} <u>Comune</u> Ipertensione, ecchimosi [^] | <u>Molto comune</u> Eventi tromboembolici venosi [^] , prevalentemente trombosi venosa profonda ed embolia polmonare ^{^,◊,◊◊} <u>Comune</u> Vasculite, ipotensione ^{◊◊} , ipertensione <u>Non comune</u> Ischemia, ischemia periferica, trombosi dei seni venosi intracranici |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <u>Molto comune</u> Dispnea ^{◊,◊◊} , epistassi [^] , tosse <u>Comune</u> Disfonia | <u>Comune</u> Sofferenza respiratoria [◊] , dispnea ^{◊,◊◊} , dolore pleurítico ^{◊◊} , ipossia ^{◊◊} |

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3–4/Frequenza |
|--|--|---|
| Patologie gastrointestinali | <p><u>Molto comune</u> Diarrea^{◊,◊◊}, stipsi[◊], dolore addominale^{◊◊}, nausea, vomito^{◊◊}, dispepsia, bocca secca, stomatite</p> <p><u>Comune</u> Emorragia gastrointestinale (incluse emorragia rettale, emorragia emorroidale, emorragia da ulcera peptica e sanguinamento gengivale)^{^,◊◊}, disfagia</p> <p><u>Non comune</u> Colite, infiammazione del cieco</p> | <p><u>Comune</u> Emorragia gastrointestinale^{^,◊,◊◊}, ostruzione dell'intestino tenue^{◊◊}, diarrea^{◊◊}, stipsi[◊], dolore addominale^{◊◊}, nausea, vomito^{◊◊}</p> |
| Patologie epatobiliari | <p><u>Molto comune</u> Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata</p> <p><u>Comune</u> Danno epatocellulare^{◊◊}, test di funzionalità epatica alterati[◊], iperbilirubinemia</p> <p><u>Non comune</u> Insufficienza epatica[^]</p> | <p><u>Comune</u> Colestasi[◊], epatotossicità, danno epatocellulare^{◊◊}, alanina aminotransferasi aumentata, test di funzionalità epatica alterati[◊]</p> <p><u>Non comune</u> Insufficienza epatica[^]</p> |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | <p><u>Molto comune</u> Rash^{◊◊}, prurito</p> <p><u>Comune</u> Orticaria, iperidrosi, cute secca, iperpigmentazione della cute, eczema, eritema</p> <p><u>Non comune</u> Eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici indotta da farmaco^{◊◊}, depigmentazione della cute, reazione di fotosensibilità</p> | <p><u>Comune</u> Rash^{◊◊}</p> <p><u>Non comune</u> Eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici indotta da farmaco^{◊◊}</p> |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | <p><u>Molto comune</u> Debolezza muscolare^{◊◊}, spasmi muscolari, dolore osseo[◊], fastidio e dolore del tessuto connettivo e muscoloscheletrico (incluso dolore alla schiena^{◊,◊◊}), dolore alle estremità, mialgia, artralgia[◊]</p> <p><u>Comune</u> Gonfiore articolare</p> | <p><u>Comune</u> Debolezza muscolare^{◊◊}, dolore osseo[◊], fastidio e dolore del tessuto connettivo e muscoloscheletrico (incluso dolore alla schiena^{◊,◊◊})</p> <p><u>Non comune</u> Gonfiore articolare</p> |

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3-4/Frequenza |
|---|---|---|
| Patologie renali e urinarie | <p><u>Molto comune</u> Insufficienza renale (anche acuta)^{◊, ◊◊}</p> <p><u>Comune</u> Ematuria[^], ritenzione urinaria, incontinenza urinaria</p> <p><u>Non comune</u> Sindrome di Fanconi acquisita</p> | <p><u>Non comune</u> Necrosi tubulare renale</p> |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | <p><u>Comune</u> Disfunzione erettile</p> | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <p><u>Molto comune</u> Affaticamento^{◊, ◊◊}, edema (incluso edema periferico), piressia^{◊, ◊◊}, astenia, malattia simil-influenzale (inclusi piressia, tosse, mialgia, dolore muscoloscheletrico, cefalea e brividi)</p> <p><u>Comune</u> Dolore toracico^{◊, ◊◊}, letargia</p> | <p><u>Molto comune</u> Affaticamento^{◊, ◊◊}</p> <p><u>Comune</u> Edema periferico, piressia^{◊, ◊◊}, astenia</p> |
| Esami diagnostici | <p><u>Molto comune</u> Fosfatasi alcalina ematica aumentata</p> <p><u>Comune</u> Aumento della proteina C-reattiva</p> | |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | <p><u>Comune</u> Cadute, contusione[^]</p> | |

^{◊◊} Reazioni avverse segnalate come gravi negli studi clinici in pazienti affetti da NDMM trattati con lenalomide in associazione con bortezomib e desametasone

[^] Vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

[◊] Reazioni avverse segnalate come gravi negli studi clinici in pazienti affetti da mieloma multiplo trattati con lenalomide in associazione con desametasone o con melfalan e prednisone

+ Si applica solo alle reazioni avverse da farmaci gravi

* Carcinoma cutaneo squamocellulare è stato osservato in studi clinici nei pazienti affetti da mieloma precedentemente trattati con lenalidomide/desametasone rispetto ai controlli

** Carcinoma cutaneo squamocellulare è stato osservato in uno studio clinico nei pazienti affetti da mieloma di nuova diagnosi con lenalidomide/desametasone rispetto ai controlli

Tabella riassuntiva per la monoterapia

Le tabelle seguenti sono state compilate sulla base dei dati raccolti durante gli studi principali nella monoterapia per le sindromi mielodisplastiche e il linfoma mantellare.

Tabella 3. Reazioni avverse segnalate negli studi clinici nei pazienti con sindromi mielodisplastiche trattati con lenalidomide#

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3-4/Frequenza |
|---|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | <u>Molto comune</u> Infezioni batteriche, virali e micotiche (incluse infezioni opportunistiche) [◇] | <u>Molto comune</u> Polmonite [◇] <u>Comune</u> Infezioni batteriche, virali e micotiche (incluse infezioni opportunistiche) [◇] , bronchite |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <u>Molto comune</u> Trombocitopenia ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , leucopenia | <u>Molto comune</u> Trombocitopenia ^{^,◇} , neutropenia ^{^,◇} , leucopenia <u>Comune</u> Neutropenia febbrile ^{^,◇} |
| Patologie endocrine | <u>Molto comune</u> Ipotiroidismo | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | <u>Molto comune</u> Appetito ridotto <u>Comune</u> Sovraccarico di ferro, diminuzione del peso | <u>Comune</u> Iperglicemia [◇] , appetito ridotto |
| Disturbi psichiatrici | | <u>Comune</u> Alterazione dell'umore ^{◇,~} |
| Patologie del sistema nervoso | <u>Molto comune</u> Capogiri, cefalea <u>Comune</u> Parestesia | |
| Patologie cardiache | | <u>Comune</u> Infarto del miocardio acuto ^{^,◇} , fibrillazione atriale [◇] , insufficienza cardiaca [◇] |
| Patologie vascolari | <u>Comune</u> Ipertensione, ematoma | <u>Comune</u> Eventi tromboembolici venosi, prevalentemente trombosi venosa profonda ed embolia polmonare ^{^,◇} |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <u>Molto comune</u> Epistassi | |
| Patologie gastrointestinali | <u>Molto comune</u> Diarrea [◇] , dolore addominale (anche superiore), nausea, vomito, stipsi <u>Comune</u> Bocca secca, dispepsia | <u>Comune</u> Diarrea [◇] , nausea, mal di denti |
| Patologie epatobiliari | <u>Comune</u> Test di funzionalità epatica alterati | <u>Comune</u> Test di funzionalità epatica alterati |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | <u>Molto comune</u> Rash, cute secca, prurito | <u>Comune</u> Rash, prurito |

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3–4/Frequenza |
|---|--|--|
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | <u>Molto comune</u> Spasmi muscolari, dolore muscoloscheletrico (inclusi dolore dorsale [◊] e dolore alle estremità), artralgia, mialgia | <u>Comune</u> Dolore dorsale [◊] |
| Patologie renali e urinarie | | <u>Comune</u> Insufficienza renale [◊] |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <u>Molto comune</u> Affaticamento, edema periferico, sindrome simil-influenzale (inclusi piressia, tosse, faringite, mialgia, dolore muscoloscheletrico, cefalea) | <u>Comune</u> Piressia |
| Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura | | <u>Comune</u> Cadute |

[^]Vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

[◊]Eventi avversi osservati come gravi negli studi clinici sulle sindromi mielodisplastiche.

[˘]L'alterazione dell'umore è stata osservata come evento avverso grave comune nello studio di fase 3 sulle sindromi mielodisplastiche; non è stata segnalata come evento avverso di grado 3 o 4.

Algoritmo applicato per l'inserimento nell'RCP: Tutte le reazioni avverse al farmaco (ADR) acquisite dall'algoritmo dello studio di fase 3 sono incluse nell'RCP europeo. Per queste ADR è stato eseguito un controllo supplementare della frequenza delle ADR acquisite dall'algoritmo dello studio di fase 2 e, se la frequenza delle ADR nello studio di fase 2 era più elevata di quella registrata nello studio di fase 2, l'evento è stato inserito nell'RCP europeo alla frequenza osservata nello studio di fase 2.

Algoritmo applicato per le sindromi mielodisplastiche:

- Studio di fase 3 sulle sindromi mielodisplastiche (popolazione di sicurezza in doppio cieco, differenza tra lenalidomide 5/10 mg e placebo per regime posologico iniziale con comparsa in almeno 2 soggetti)
 - Tutti gli eventi avversi insorti durante il trattamento in una percentuale $\geq 5\%$ di soggetti trattati con lenalidomide e una differenza di almeno il 2% nella percentuale tra lenalidomide e placebo
 - Tutti gli eventi avversi di grado 3 o 4 insorti durante il trattamento nell'1% di soggetti trattati con lenalidomide e una differenza di almeno l'1% nella percentuale tra lenalidomide e placebo
 - Tutti gli eventi avversi gravi insorti durante il trattamento nell'1% di soggetti trattati con lenalidomide e una differenza di almeno l'1% nella percentuale tra lenalidomide e placebo
- Studio di fase 2 sulle sindromi mielodisplastiche
 - Tutti gli eventi avversi insorti durante il trattamento in una percentuale $\geq 5\%$ di soggetti trattati con lenalidomide
 - Tutti gli eventi avversi di grado 3 o 4 insorti durante il trattamento nell'1% dei soggetti trattati con lenalidomide
 - Tutti gli eventi avversi gravi insorti durante il trattamento nell'1% dei soggetti trattati con lenalidomide

Tabella 4. Reazioni avverse segnalate negli studi clinici nei pazienti con linfoma mantellare trattati con lenalidomide

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3–4/Frequenza |
|--|---|---|
| Infezioni ed infestazioni | <u>Molto comune</u> Infezioni batteriche, virali e micotiche (incluse infezioni opportunistiche) [◊] , nasofaringite, polmonite [◊] <u>Comune</u> Sinusite | <u>Comune</u> Infezioni batteriche, virali e micotiche (incluse infezioni opportunistiche) [◊] , polmonite [◊] |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | <u>Comune</u> Tumour Flare Reaction | <u>Comune</u> Tumour Flare Reaction, carcinoma cutaneo squamocellulare ^{^,◊} , carcinoma basocellulare ^{^,◊} |

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3–4/Frequenza |
|--|--|--|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <u>Molto comune</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , leucopenia [◇] , anemia [◇] <u>Comune</u> Neutropenia febbrile ^{^,◇} | <u>Molto comune</u> Trombocitopenia [^] , neutropenia ^{^,◇} , anemia [◇] <u>Comune</u> Neutropenia febbrile ^{^,◇} , leucopenie [◇] |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | <u>Molto comune</u> Appetito ridotto, diminuzione del peso, ipokaliemia <u>Comune</u> Disidratazione [◇] | <u>Comune</u> Disidratazione [◇] , iponatriemia, ipocalcemia |
| Disturbi psichiatrici | <u>Comune</u> Insonnia | |
| Patologie del sistema nervoso | <u>Molto comune</u> Disgeusia, cefalea, neuropatia periferica | <u>Comune</u> Neuropatia periferica sensoriale, letargia |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | <u>Comune</u> Vertigine | |
| Patologie cardiache | | <u>Comune</u> Infarto del miocardio (anche acuto) ^{^,◇} , insufficienza cardiaca |
| Patologie vascolari | <u>Comune</u> Ipotensione [◇] | <u>Comune</u> Trombosi venosa profonda [◇] , embolia polmonare ^{^,◇} , ipotensione [◇] |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <u>Molto comune</u> Dispnea [◇] | <u>Comune</u> Dispnea [◇] |
| Patologie gastrointestinali | <u>Molto comune</u> Diarrea [◇] , nausea [◇] , vomito [◇] , stipsi <u>Comune</u> Dolore addominale [◇] | <u>Comune</u> Diarrea [◇] , dolore addominale [◇] , stipsi |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | <u>Molto comune</u> Rash (inclusa dermatite allergica), prurito <u>Comune</u> Sudorazione notturna, cute secca | <u>Comune</u> Rash |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | <u>Molto comune</u> Spasmi muscolari, dolore dorsale <u>Comune</u> Artralgia, dolore alle estremità, debolezza muscolare [◇] | <u>Comune</u> Dolore dorsale, debolezza muscolare [◇] , artralgia, dolore alle estremità |
| Patologie renali e urinarie | | <u>Comune</u> Insufficienza renale [◇] |

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3–4/Frequenza |
|---|---|---|
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <u>Molto comune</u> Affaticamento, astenia [◇] , edema periferico, sindrome simil-influenzale (inclusi piressia [◇] , tosse) <u>Comune</u> Brividi | <u>Comune</u> Piressia [◇] , astenia [◇] , affaticamento |

[^]Vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

[◇]Eventi avversi osservati come gravi negli studi clinici sul linfoma mantellare. Algoritmo applicato per il linfoma mantellare:

- Studio di fase 2 controllato sul linfoma mantellare
 - Tutti gli eventi avversi insorti durante il trattamento in una percentuale $\geq 5\%$ di soggetti nel braccio lenalidomide e una differenza di almeno il 2% nella percentuale tra lenalidomide e braccio di controllo
 - Tutti gli eventi avversi di grado 3 o 4 insorti durante il trattamento in $\geq 1\%$ di soggetti nel braccio lenalidomide e una differenza di almeno l'1,0% nella percentuale tra lenalidomide e braccio di controllo
 - Tutti gli eventi avversi gravi insorti durante il trattamento in $\geq 1\%$ di soggetti nel braccio lenalidomide e una differenza di almeno l'1,0% nella percentuale tra lenalidomide e braccio di controllo
- Studio di fase 2 a braccio singolo sul linfoma mantellare
 - Tutti gli eventi avversi insorti durante il trattamento in una percentuale $\geq 5\%$ di soggetti
 - Tutti gli eventi avversi di grado 3 o 4 insorti durante il trattamento segnalati in 2 o più soggetti

Tabella riassuntiva per la terapia in associazione nel FL

La tabella seguente è compilata sulla base dei dati raccolti durante gli studi principali (NHL-007 e NHL-008), somministrando lenalidomide in associazione con rituximab in pazienti affetti da linfoma follicolare.

Tabella 5. Reazioni avverse al farmaco segnalate negli studi clinici in pazienti affetti da linfoma follicolare trattati con lenalidomide in associazione con rituximab

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3–4/Frequenza |
|--|---|--|
| Infezioni ed infestazioni | <u>Molto comune</u> Infezione delle vie respiratorie superiori <u>Comune</u> Polmonite [◇] , influenza, bronchite, sinusite, infezione delle vie urinarie | <u>Comune</u> Polmonite [◇] , sepsi [◇] , infezione polmonare, bronchite, gastroenterite, sinusite, infezione delle vie urinarie, cellulite [◇] |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | <u>Molto comune</u> Tumour flare [^] <u>Comune</u> Carcinoma cutaneo squamocellulare ^{◇, ^, +} | <u>Comune</u> Carcinoma basocellulare ^{^, ◇} |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <u>Molto comune</u> Neutropenia ^{^, ◇} , anemia [◇] , trombocitopenia [^] , leucopenia ^{**} , linfopenia ^{***} | <u>Molto comune</u> Neutropenia ^{^, ◇} <u>Comune</u> Anemia [◇] , trombocitopenia [^] , neutropenia febbrile [◇] , pancitopenia, leucopenia ^{**} , linfopenia ^{***} |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | <u>Molto comune</u> Appetito ridotto, ipokaliemia <u>Comune</u> Ipoposfatemia, disidratazione | <u>Comune</u> Disidratazione, ipercalcemia [◇] , ipokaliemia, ipofosfatemia, iperuricemia |

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3-4/Frequenza |
|---|---|--|
| Disturbi psichiatrici | <u>Comune</u> Depressione, insonnia | |
| Patologie del sistema nervoso | <u>Molto comune</u> Cefalea, capogiri <u>Comune</u> Neuropatia periferica sensoriale, disgeusia | <u>Comune</u> Sincope |
| Patologie cardiache | Non comune Aritmia [◊] | |
| Patologie vascolari | <u>Comune</u> Ipotensione | <u>Comune</u> Embolia polmonare ^{^,◊} , ipotensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <u>Molto comune</u> Dispnea [◊] , tosse, <u>Comune</u> Dolore orofaringeo, disfonia | <u>Comune</u> Dispnea [◊] |
| Patologie gastrointestinali | <u>Molto comune</u> Dolore addominale [◊] , diarrea, stipsi, nausea, vomito, dispepsia <u>Comune</u> Dolore addominale superiore, stomatite, bocca secca | <u>Comune</u> Dolore addominale [◊] , diarrea, stipsi, stomatite |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | <u>Molto comune</u> Rash*, prurito <u>Comune</u> Cute secca, sudorazione notturna, eritema | <u>Comune</u> Rash*, prurito |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | <u>Molto comune</u> Spasmi muscolari, dolore dorsale, artralgia <u>Comune</u> Dolore alle estremità, debolezza muscolare, dolore muscoloscheletrico, mialgia, dolore cervicale | <u>Comune</u> Debolezza muscolare, dolore cervicale |
| Patologie renali e urinarie | | <u>Comune</u> Danno renale acuto [◊] |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | <u>Molto comune</u> Piressia, affaticamento, astenia, edema periferico <u>Comune</u> Malessere, brividi | <u>Comune</u> Affaticamento, astenia |
| Esami diagnostici | <u>Molto comune</u> Alanina aminotransferasi aumentata <u>Comune</u> Perdita di peso, bilirubina ematica aumentata | |

^Vedere il paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

Algoritmo applicato per il linfoma follicolare:

Studio controllato di fase 3:

- NHL-007 reazioni avverse da farmaci – tutti gli eventi avversi insorti durante il trattamento in una percentuale $\geq 5,0\%$ dei soggetti nel braccio lenalidomide/rituximab e una frequenza più elevata di almeno il 2,0% nel braccio lenalidomide rispetto al braccio di controllo (popolazione di sicurezza)
- NHL-007 reazioni avverse da farmaci di grado 3/4 – tutti gli eventi avversi di grado 3 o 4 insorti durante il trattamento in almeno l'1,0% dei soggetti nel braccio lenalidomide/rituximab e una frequenza più elevata di almeno l'1,0% nel braccio lenalidomide rispetto al braccio di controllo (popolazione di sicurezza)
- NHL-007 reazioni avverse da farmaci gravi – tutti gli eventi avversi gravi insorti durante il trattamento in una percentuale di almeno l'1,0% dei soggetti nel braccio lenalidomide/rituximab e una frequenza più elevata di almeno l'1,0% nel braccio lenalidomide/rituximab rispetto al braccio di controllo (popolazione di sicurezza)

FL braccio singolo – studio di fase 3:

- NHL-008 reazioni avverse da farmaci – tutti gli eventi avversi insorti durante il trattamento in una percentuale $\geq 5,0\%$ dei soggetti
- NHL-008 reazioni avverse da farmaci di grado 3 o 4 – tutti gli eventi avversi insorti durante il trattamento segnalati in una percentuale $\geq 1,0\%$ dei soggetti
- NHL-008 reazioni avverse da farmaci gravi – tutti gli eventi avversi gravi insorti durante il trattamento segnalati in una percentuale $\geq 1,0\%$ dei soggetti

^oEventi avversi segnalati come gravi negli studi sul linfoma follicolare

[†] Si applica solo alle reazioni avverse da farmaci gravi

^{*}Rash comprende i termini preferiti rash e rash maculo-papuloso

^{**}Leucopenia comprende i termini preferiti leucopenia e riduzione della conta dei leucociti

^{***}Linfopenia comprende i termini preferiti linfopenia e riduzione della conta dei linfociti

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse post-marketing

In aggiunta alle succitate reazioni avverse individuate dagli studi clinici pivotal, la seguente tabella è stata compilata sulla base dei dati raccolti dal post-marketing.

Tabella 6. Reazioni avverse segnalate nell'uso post-marketing nei pazienti trattati con lenalidomide

| Classificazione per sistemi e organi / Termine preferito | Tutte le reazioni avverse/Frequenza | Reazioni avverse di grado 3–4/Frequenza |
|--|---|--|
| Infezioni ed infestazioni | <u>Non nota</u> Infezioni virali, inclusa riattivazione dell'herpes zoster e del virus dell'epatite B | <u>Non nota</u> Infezioni virali, inclusa riattivazione dell'herpes zoster e del virus dell'epatite B |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) | | <u>Raro</u> Sindrome da lisi tumorale |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | <u>Non nota</u> Emofilia acquisita | |
| Disturbi del sistema immunitario | <u>Raro</u> Reazione anafilattica [^] <u>Non nota</u> Rigetto di trapianto di organo solido | <u>Raro</u> Reazione anafilattica [^] |
| Patologie endocrine | <u>Comune</u> Ipertiroidismo | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | <u>Non comune</u> Ipertensione polmonare | <u>Raro</u> Ipertensione polmonare <u>Non nota</u> Polmonite interstiziale |

| | | |
|--|---|---|
| Patologie gastrointestinali | | <u>Non nota</u> Pancreatite, perforazione gastrointestinale (incluse perforazioni di diverticoli, intestinali e dell'intestino crasso)^ |
| Patologie epatobiliari | <u>Non nota</u> Insufficienza epatica acuta^, epatite tossica^, epatite citolitica^, epatite colestatica^, epatite mista citolitica/colestatica^ | <u>Non nota</u> Insufficienza epatica acuta^, epatite tossica^ |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | <u>Non comune</u> Angioedema <u>Raro</u> Sindrome di Stevens-Johnson^, necrolisi epidermica tossica^ <u>Non nota</u> Vasculite leucocitoclastica, reazione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici^ |

^Vedere paragrafo 4.8 Descrizione di reazioni avverse selezionate

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Teratogenicità

Lenalidomide è strutturalmente correlata a talidomide, un principio attivo con noto effetto teratogeno nell'uomo, che causa gravi difetti congeniti potenzialmente letali. Nelle scimmie, lenalidomide ha indotto malformazioni simili a quelle descritte per talidomide (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). In caso di assunzione durante la gravidanza, nella specie umana è atteso un effetto teratogeno di lenalidomide.

Neutropenia e trombocitopenia

- Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti sottoposti ad ASCT trattati con lenalidomide in terapia di mantenimento

La terapia di mantenimento con lenalidomide dopo ASCT è associata a una frequenza più elevata di neutropenia di grado 4 rispetto alla terapia di mantenimento con placebo (rispettivamente 32,1% vs 26,7% [16,1% vs 1,8% dopo l'inizio della terapia di mantenimento] nello studio CALGB 100104 e 16,4% vs 0,7% nello studio IFM 2005-02). Eventi avversi di neutropenia insorti durante il trattamento che hanno comportato l'interruzione di lenalidomide sono stati segnalati rispettivamente nel 2,2% dei pazienti nello studio CALGB 100104 e nel 2,4% dei pazienti nello studio IFM 2005-02. In entrambi gli studi la neutropenia febbrile di grado 4 è stata segnalata con frequenze simili nei bracci in terapia di mantenimento con lenalidomide e nei bracci di mantenimento con placebo (rispettivamente 0,4% vs 0,5% [0,4% vs 0,5% dopo l'inizio della terapia di mantenimento] nello studio CALGB 100104 e 0,3% vs 0% nello studio IFM 2005-02).

La terapia di mantenimento con lenalidomide dopo ASCT è associata a una frequenza più elevata di trombocitopenia di grado 3 o 4 rispetto alla terapia di mantenimento con placebo (rispettivamente 37,5% vs 30,3% [17,9% vs 4,1% dopo l'inizio della terapia di mantenimento] nello studio CALGB 100104 e 13,0% vs 2,9% nello studio IFM 2005-02).

- Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti non eleggibili al trapianto trattati con lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone

Nello studio SWOG S0777, neutropenia di grado 4 è stata osservata nel braccio RVd in misura minore rispetto al braccio di confronto Rd (2,7% vs 5,9%). Neutropenia febbrile di grado 4 è stata segnalata con frequenze simili nel braccio RVd rispetto al braccio Rd (0,0% vs 0,4%).

Trombocitopenia di grado 3 o 4 è stata osservata nel braccio RVd in misura maggiore rispetto al braccio di confronto Rd (17,2% vs 9,4%).

- Mieloma multiplo di nuova diagnosi: pazienti non eleggibili al trapianto trattati con lenalidomide in associazione con desametasone

Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, l'associazione di lenalidomide con desametasone è associata a una frequenza inferiore di neutropenia di grado 4 (8,5% in Rd e Rd18), rispetto a MPT (15%). Neutropenia febbrile di grado 4 è stata osservata non di frequente (0,6% in Rd e Rd18 rispetto a 0,7% in MPT).

Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, l'associazione di lenalidomide con desametasone è associata a una frequenza inferiore di trombocitopenia di grado 3 e 4 (8,1% in Rd e Rd18), rispetto a MPT (11,1%).

- Pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi non eleggibili al trapianto trattati con lenalidomide in associazione con melfalan e prednisone

Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, l'associazione di lenalidomide con melfalan e prednisone è associata a una più elevata frequenza di neutropenia di grado 4 (34,1% in MPR+R/MPR+p), rispetto a MPp+p (7,8%). Si è osservata una più elevata frequenza di neutropenia febbrile di grado 4 (1,7% in MPR+R/MPR+p, rispetto a 0,0% in MPp+p).

Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, l'associazione di lenalidomide con melfalan e prednisone è associata a una più elevata frequenza di trombocitopenia di grado 3 e di grado 4 (40,4% in MPR+R/MPR+p) rispetto a MPp+p (13,7%).

- Mieloma multiplo: pazienti con almeno una precedente terapia

Nei pazienti con mieloma multiplo, l'associazione di lenalidomide e desametasone è associata a una più elevata frequenza di neutropenia di grado 4 (5,1% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto allo 0,6% dei pazienti trattati con placebo/desametasone). Episodi di neutropenia febbrile di grado 4 sono stati osservati non di frequente (nello 0,6% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto allo 0,0% dei pazienti trattati con placebo/desametasone).

Nei pazienti con mieloma multiplo, l'associazione di lenalidomide e desametasone è associata a una più elevata incidenza di trombocitopenia di grado 3 e di grado 4 (rispettivamente nel 9,9% e nell'1,4% dei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto al 2,3% e allo 0,0% dei pazienti trattati con placebo/desametasone).

- Pazienti con sindromi mielodisplastiche

Nei pazienti con sindromi mielodisplastiche, lenalidomide è associata a una più elevata incidenza di neutropenia di grado 3 o 4 (74,6% dei pazienti trattati con lenalidomide rispetto al 14,9% dei pazienti trattati con placebo nello studio di fase 3). Episodi di neutropenia febbrile di grado 3 o 4 sono stati osservati nel 2,2% dei pazienti trattati con lenalidomide rispetto allo 0,0% dei pazienti trattati con placebo. Lenalidomide è associata a una più elevata incidenza di trombocitopenia di grado 3 o 4 (37% nei pazienti trattati con lenalidomide rispetto all'1,5% nei pazienti trattati con placebo nello studio di fase 3).

- Pazienti con linfoma mantellare

Nei pazienti con linfoma mantellare, lenalidomide è associata a una più elevata incidenza di neutropenia di grado 3 o 4 (43,7% dei pazienti trattati con lenalidomide rispetto al 33,7% dei pazienti del braccio di controllo nello studio di fase 2). Episodi di neutropenia febbrile di grado 3 o 4 sono stati

osservati nel 6,0% dei pazienti trattati con lenalidomide rispetto al 2,4% dei pazienti del braccio di controllo.

- Pazienti con linfoma follicolare

L'associazione di lenalidomide e rituximab nei pazienti affetti da linfoma follicolare è correlata a una più elevata percentuale di neutropenia di grado 3 o 4 (50,7% nei pazienti trattati con lenalidomide/rituximab rispetto al 12,2% nei pazienti trattati con placebo/rituximab). Tutti i casi di neutropenia di grado 3 o 4 erano reversibili in seguito a interruzione della somministrazione o riduzione della dose e/o trattamento di supporto con fattori della crescita. Inoltre, neutropenia febbrile è stata osservata non di frequente (2,7% nei pazienti trattati con lenalidomide/rituximab rispetto allo 0,7% nei pazienti trattati con placebo/rituximab).

Lenalidomide in associazione con rituximab è correlata anche a una più elevata incidenza di trombocitopenia di grado 3 o 4 (1,4% nei pazienti trattati con lenalidomide/rituximab rispetto allo 0% nei pazienti trattati con placebo/rituximab).

Tromboembolia venosa

Un aumentato rischio di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) è associato all'uso dell'associazione di lenalidomide e desametasone nei pazienti con mieloma multiplo e, in misura minore, nei pazienti trattati con lenalidomide in associazione a melfalan e prednisone o in pazienti con mieloma multiplo, sindromi mielodisplastiche e linfoma mantellare trattati con lenalidomide (vedere paragrafo 4.5).

In questi pazienti, la co-somministrazione di agenti eritropoietici o una precedente anamnesi di TVP possono anche aumentare il rischio di trombosi.

Infarto del miocardio

Sono stati osservati casi di infarto del miocardio in pazienti che hanno ricevuto lenalidomide, in particolare in quelli con fattori di rischio noti.

Disturbi emorragici

I disturbi emorragici sono elencati sotto diverse classificazioni in base all'organo coinvolto: patologie del sistema emolinfopoietico; patologie del sistema nervoso (emorragia intracranica); patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (epistassi); patologie gastrointestinali (sanguinamento gengivale, emorragia emorroidale, emorragia rettale); patologie renali e urinarie (ematuria); traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura (contusione); patologie vascolari (ecchimosi).

Reazioni allergiche e reazioni cutanee severe

Sono stati riportati casi di reazioni allergiche, tra cui angioedema, reazione anafilattica e reazioni cutanee severe incluse SSJ, NET e DRESS associate all'uso di lenalidomide. Nella letteratura è stata riportata una possibile reazione crociata tra lenalidomide e talidomide. I pazienti con un'anamnesi precedente di rash in forma severa associata al trattamento con talidomide non devono ricevere lenalidomide (vedere paragrafo 4.4).

Secondi tumori primari

In studi clinici nei pazienti affetti da mieloma trattati in precedenza con lenalidomide/desametasone rispetto ai controlli, costituiti principalmente da carcinomi cutanei basocellulari o squamocellulari.

Leucemia mieloide acuta

- Mieloma multiplo

Negli studi clinici sul mieloma multiplo di nuova diagnosi sono stati osservati casi di LMA in pazienti trattati con lenalidomide in associazione con melfalan, o subito dopo HDM/ASCT (vedere paragrafo 4.4). Questo aumento non è stato osservato negli studi clinici in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi trattati con lenalidomide in associazione con desametasone, rispetto a talidomide in associazione con melfalan e prednisone.

- Sindromi mielodisplastiche

Le variabili al basale comprendenti anomalie citogenetiche complesse e mutazione TP53 sono associate a progressione a LMA nei soggetti trasfusione-dipendenti con anomalia da delezione isolata del 5q (vedere paragrafo 4.4). Il rischio cumulativo di progressione a LMA stimato a 2 anni è stato del 13,8% nei pazienti con anomalia da delezione isolata del 5q, rispetto al 17,3% per i pazienti con anomalia da delezione isolata del 5q e un'ulteriore anomalia citogenetica, e del 38,6% nei pazienti con cariotipo complesso.

In un'analisi post-hoc di uno studio clinico condotto con lenalidomide in sindromi mielodisplastiche, il tasso di progressione a LMA stimato a 2 anni è stato del 27,5% nei pazienti IHC-p53-positivi e del 3,6% nei pazienti IHC-p53-negativi ($p = 0,0038$). Nei pazienti IHC-p53-positivi, è stato osservato un tasso inferiore di progressione a LMA tra coloro che avevano ottenuto una risposta in termini di indipendenza dalle trasfusioni (11,1%), rispetto ai non-responder (34,8%).

Patologie epatiche

Sono state osservate le seguenti reazioni avverse post-marketing (frequenza non nota): insufficienza epatica acuta e colestasi (entrambe potenzialmente letali), epatite tossica, epatite citolitica, epatite mista citolitica/colestatica.

Rabdomiolisi

Sono stati osservati rari casi di rabdomiolisi, alcuni dei quali quando la lenalidomide è stata somministrata con una statina.

Disturbi della tiroide

Sono stati osservati casi di ipotiroidismo e di ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.4 Disturbi della tiroide).

Tumour Flare Reaction e sindrome da lisi tumorale

Nello studio MCL-002, circa il 10% dei pazienti trattati con lenalidomide ha manifestato TFR, rispetto allo 0% nel braccio di controllo. La maggior parte degli eventi si è verificata nel ciclo 1, tutti sono stati giudicati come correlati al trattamento e la maggior parte delle segnalazioni era di grado 1 o 2. I pazienti con elevato MIPI alla diagnosi e malattia bulky (almeno una lesione che è ≥ 7 cm nel diametro più lungo) al basale possono essere a rischio di TFR. Nello studio MCL-002, la TLS è stata segnalata per un paziente in ciascuno dei due bracci di trattamento. Nello studio di supporto MCL-001, circa il 10% dei soggetti ha manifestato TFR; tutte le segnalazioni erano di grado 1 o 2 di severità e tutte sono state giudicate correlate al trattamento. La maggior parte degli eventi si è verificata nel ciclo 1. Non vi sono state segnalazioni di TLS nello studio MCL-001 (vedere paragrafo 4.4).

Nello studio NHL-007, la TFR è stata segnalata in 19/146 (13,0%) dei pazienti nel braccio lenalidomide/rituximab rispetto a 1/148 (0,7%) pazienti nel braccio placebo/rituximab. La maggior parte delle TFR (18 su 19) segnalate nel braccio lenalidomide/rituximab si è manifestata durante i primi due cicli di trattamento. Un paziente con FL nel braccio lenalidomide/rituximab ha manifestato una TFR di grado 3 rispetto a nessun paziente nel braccio placebo/rituximab. Nello studio NHL-008, 7/177 (4,0%) dei pazienti con FL hanno manifestato una TFR (3 casi con gravità di grado 1 e 4 casi di grado 2); mentre 1 caso è stato considerato grave. Nello studio NHL-007, la TLS si è manifestata in 2 pazienti con FL (1,4%) nel braccio lenalidomide/rituximab e in nessun paziente con FL nel braccio placebo/rituximab; nessun paziente ha manifestato eventi di grado 3 o 4. La TLS si è manifestata in 1 paziente con FL (0,6%) nello studio NHL-008. Questo singolo evento è stato considerato una reazione avversa grave di grado 3. Per lo studio NHL-007 nessun paziente ha dovuto interrompere la terapia con lenalidomide/rituximab a causa di TFR o TLS.

Disturbi gastrointestinali

Durante il trattamento con lenalidomide sono state osservate perforazioni gastrointestinali, che possono portare a complicanze settiche e possono essere associate a esito fatale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale

è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcuna esperienza specifica nella gestione del sovradosaggio da lenalidomide nei pazienti, sebbene in studi di determinazione della dose alcuni pazienti siano stati esposti a dosaggi fino a 150 mg e, in studi a dose singola, alcuni pazienti sono stati esposti a dosaggi fino a 400 mg. In questi studi, la tossicità limitante il dosaggio è stata essenzialmente di natura ematologica. In caso di sovradosaggio, è consigliata una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri immunosoppressori, codice ATC: L04 AX04

Meccanismo d'azione

Lenalidomide si lega direttamente a cereblon, un componente di un complesso enzimatico cullina-RING E3 ubiquitina ligasi, che comprende la proteina legante il danno all'acido desossiribonucleico (DNA)1 (DDB1, *DNA Damage-Binding Protein-1*), cullina 4 (CUL4) e il regolatore delle culline 1 (Roc1). Nelle cellule ematopoietiche, lenalidomide si lega a cereblon, interagendo con le proteine substrato Aiolos e Ikaros, fattori di trascrizione linfoidei, provocandone l'ubiquitinazione e la successiva degradazione, con conseguenti effetti citotossici e immunomodulatori diretti.

Nello specifico, lenalidomide inibisce la proliferazione e potenzia l'apoptosi di specifiche cellule tumorali ematopoietiche (comprese le plasmacellule tumorali del MM, le cellule tumorali del linfoma follicolare e quelle con delezione del cromosoma 5), potenzia l'immunità cellulo-mediata da linfociti T e cellule natural killer (NK) e aumenta il numero di cellule NK, T e NKT. Nel MDS Del (5q), lenalidomide inibisce selettivamente il clone anomalo aumentando l'apoptosi delle cellule Del (5q).

La combinazione di lenalidomide e rituximab aumenta la ADCC (*Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*, citotossicità anticorpo-dipendente) e l'apoptosi tumorale diretta nelle cellule del linfoma follicolare.

Il meccanismo d'azione di lenalidomide include anche attività supplementari quali quelle conseguenti alle proprietà antiangiogeniche e proeritropoietiche. Lenalidomide inibisce l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali e la formazione di microvasi, aumenta la produzione di emoglobina fetale mediante cellule staminali ematopoietiche CD34+ e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad es. TNF- α e IL-6) da parte dei monociti.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di lenalidomide sono state valutate in sei studi di fase 3 nel mieloma multiplo di nuova diagnosi, in due studi di fase 3 nel mieloma multiplo recidivato refrattario, in uno studio di fase 3 e in uno studio di fase 2 nelle sindromi mielodisplastiche e in uno studio di fase 2 nel linfoma mantellare e in uno studio di fase 3 e in uno studio di fase 3b nell'iNHL, come descritto di seguito.

Mieloma multiplo di nuova diagnosi

- Terapia di mantenimento con lenalidomide in pazienti sottoposti ad ASCT

L'efficacia e la sicurezza di lenalidomide in terapia di mantenimento sono state valutate in due studi clinici di fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco a 2 bracci, a gruppi paralleli, controllati con placebo: CALGB 100104 e IFM 2005-02.

CALGB 100104

Erano eleggibili pazienti di età compresa tra 18 e 70 anni con MM attivo che richiedeva trattamento e senza precedente progressione dopo il trattamento iniziale.

Entro 90-100 giorni dopo l'ASCT, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere lenalidomide o placebo come terapia di mantenimento. La dose di mantenimento era 10 mg una volta al giorno nei giorni 1-28 di cicli ripetuti di 28 giorni (aumentata fino a 15 mg una volta al giorno dopo 3 mesi in assenza di tossicità limitante la dose) e il trattamento è stato continuato fino alla progressione della malattia.

L'endpoint primario di efficacia dello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression free survival) calcolata dalla randomizzazione alla data della progressione o del decesso, a seconda di quale evento si sia verificato prima; lo studio non era sufficientemente potenziato per valutare l'endpoint della sopravvivenza globale. Complessivamente sono stati randomizzati 460 pazienti: 231 a lenalidomide e 229 al placebo. I dati demografici e le caratteristiche della malattia sono risultati bilanciati tra i due bracci.

Sulla base delle raccomandazioni del comitato di monitoraggio dei dati, lo studio non è più continuato in doppio cieco in seguito al superamento della soglia per un'analisi a interim della PFS pre-pianificata. In seguito alla sospensione del doppio cieco, ai pazienti nel braccio del placebo è stato consentito di passare al trattamento con lenalidomide prima della progressione della malattia.

I risultati della PFS nel momento in cui è stato sospeso il doppio cieco, nell'ambito di un'analisi a interim pre-pianificata, utilizzando la data di cut-off del 17 dicembre 2009 (follow up di 15,5 mesi) hanno mostrato una riduzione del 62% del rischio di progressione della malattia o di decesso a favore di lenalidomide (HR = 0,38; 95% CI 0,27, 0,54; $p < 0,001$). La PFS complessiva mediana è stata di 33,9 mesi (95% CI NS, NS) nel braccio di lenalidomide rispetto a 19,0 mesi (95% CI 16,2, 25,6) nel braccio del placebo.

Il vantaggio in termini di PFS è stato osservato sia nel sottogruppo di pazienti con CR sia nel sottogruppo di pazienti che non ha ottenuto una CR.

I risultati dello studio, utilizzando la data di cut-off del 1 febbraio 2016, sono presentati nella Tabella 7.

Tabella 7. Riassunto dei dati di efficacia globale

| | <u>Lenalidomide</u> (n = 231) | <u>Placebo</u> (n = 229) |
|---|-----------------------------------|-----------------------------|
| PFS valutata dallo sperimentatore | | |
| Durata mediana ^a della PFS, mesi (95% CI) ^b | 56,9 (41,9, 71,7) | 29,4 (20,7, 35,5) |
| HR [95% CI] ^c ; valore p ^d | 0,61 (0,48; 0,76); < 0,001 | |
| PFS2^e | | |
| Durata mediana ^a della PFS2, mesi (95% CI) ^b | 80,2 (63,3, 101,8) | 52,8 (41,3, 64,0) |
| HR [95% CI] ^c ; valore p ^d | 0,61 (0,48; 0,78); < 0,001 | |
| Sopravvivenza globale | | |
| Durata mediana ^a della OS, mesi (95% CI) ^b | 111,0 (101,8; NS) | 84,2 (71,0; 102,7) |
| Tasso di sopravvivenza a 8 anni, % (ES) | 60,9 (3,78) | 44,6 (3,98) |
| HR [95% CI] ^c ; valore p ^d | 0,61 (0,46; 0,81); < 0,001 | |
| Follow-up | | |
| Mediano ^f (min, max); mesi: tutti i pazienti sopravvissuti | 81,9 (0,0; 119,8) | 81,0 (4,1; 119,5) |

CI = intervallo di confidenza; HR = hazard ratio; max = massimo; min = minimo; NS = non stimabile; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione;

^a La mediana si basa sulla stima di Kaplan-Meier.

^b Il 95% CI riguarda alla mediana.

^c Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox con confronto delle funzioni di rischio associate ai bracci di trattamento indicati.

^d Il valore p si basa sul log rank test non stratificato delle differenze nelle curve di Kaplan-Meier fra i bracci di trattamento indicati.

^e Endpoint esplorativo (PFS2). La lenalidomide ricevuta dai pazienti provenienti dal braccio placebo e che hanno effettuato il cross-over prima della PD nel momento in cui è stato sospeso il doppio cieco allo studio, non è stata considerata una terapia di seconda linea.

^f Follow-up mediano post-ASCT per tutti i soggetti sopravvissuti.

Data di cut-off: 17 dicembre 2009 e 1 febbraio 2016

IFM 2005-02

Erano eleggibili pazienti di età < 65 anni alla diagnosi che erano già stati sottoposti ad ASCT ottenendo almeno una risposta di malattia stabile al momento del recupero dei valori ematologici. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere lenalidomide o placebo come terapia di mantenimento (10 mg una volta al giorno nei giorni 1-28 di cicli ripetuti di 28 giorni aumentati fino a 15 mg una volta al giorno dopo 3 mesi in assenza di tossicità limitante la dose) dopo 2 cicli di consolidamento con lenalidomide (25 mg/die, giorni 1-21 di un ciclo di 28 giorni). Il trattamento doveva essere continuato fino alla progressione della malattia.

L'endpoint primario era la PFS calcolata dalla randomizzazione alla data della progressione o del decesso, a seconda di quale evento si sia verificato prima; lo studio non era sufficientemente potenziato per valutare l'endpoint della sopravvivenza globale. Complessivamente sono stati randomizzati 614 pazienti: 307 a lenalidomide e 307 al placebo.

Sulla base delle raccomandazioni del comitato di monitoraggio dei dati, lo studio non è più continuato in doppio cieco in seguito al superamento della soglia per un'analisi a interim della PFS pre-pianificata. In seguito alla sospensione del doppio cieco, ai pazienti nel braccio del placebo non è stato consentito di passare al trattamento con lenalidomide prima della progressione della malattia. Dopo avere osservato uno sbilanciamento nei SPM, come misura attiva di sicurezza il braccio di lenalidomide è stato interrotto (vedere paragrafo 4.4).

I risultati della PFS al momento dell'interruzione del doppio cieco, nell'ambito di un'analisi a interim pre-pianificata, utilizzando la data di cut-off del 7 luglio 2010 (follow up di 31,4 mesi) hanno mostrato una riduzione del 48% del rischio di progressione della malattia o decesso a favore di lenalidomide (HR = 0,52; 95% CI 0,41, 0,66; p < 0,001). La PFS complessiva mediana è stata di 40,1 mesi (95% CI 35,7, 42,4) nel braccio di lenalidomide rispetto a 22,8 mesi (95% CI 20,7, 27,4) nel braccio del placebo.

Il vantaggio in termini di PFS è stato inferiore nel sottogruppo di pazienti con CR rispetto al sottogruppo di pazienti che non aveva ottenuto una CR.

La PFS aggiornata, utilizzando la data di cut-off del 1 febbraio 2016 (follow up di 96,7 mesi) continua a mostrare un beneficio in termini di PFS: HR = 0,57 (95% CI 0,47, 0,68; p < 0,001). La PFS complessiva mediana è stata di 44,4 mesi (39,6, 52,0) nel braccio di lenalidomide rispetto a 23,8 mesi (95% CI 21,2, 27,3) nel braccio del placebo. Per la PFS2, l'HR osservato è stato di 0,80 (95% CI 0,66, 0,98; p = 0,026) per lenalidomide rispetto al placebo. La PFS2 complessiva mediana è stata di 69,9 mesi (95% CI 58,1, 80,0) nel braccio di lenalidomide rispetto a 58,4 mesi (95% CI 51,1, 65,0) nel braccio del placebo. Per la OS, l'HR osservato è stato di 0,90 (95% CI 0,72, 1,13; p = 0,355) per lenalidomide rispetto al placebo. La durata mediana della sopravvivenza globale è stata di 105,9 mesi (95% CI 88,8, NS) nel braccio di lenalidomide rispetto a 88,1 mesi (95% CI 80,7, 108,4) nel braccio del placebo.

- Lenalidomide in associazione con bortezomib e desametasone in pazienti non eleggibili al trapianto di cellule staminali

Lo studio SWOG S0777 ha valutato l'aggiunta di bortezomib a una base di lenalidomide e desametasone, come trattamento iniziale, seguito da Rd continuato fino alla progressione della malattia, in pazienti con mieloma multiplo non trattato in precedenza non eleggibili al trapianto o eleggibili ma che non prevedono di sottoporsi al trapianto.

I pazienti nel braccio lenalidomide, bortezomib e desametasone (RVd) hanno ricevuto lenalidomide 25 mg/giorno per via orale nei giorni 1-14, bortezomib 1,3 mg/m² per via endovenosa nei giorni 1, 4, 8 e 11 e desametasone 20 mg/giorno per via orale nei giorni 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 di cicli ripetuti di

21 giorni, fino a otto cicli di 21 giorni (24 settimane). I pazienti nel braccio lenalidomide e desametasone (Rd) hanno ricevuto lenalidomide 25 mg/giorno per via orale nei giorni 1-21 e desametasone 40 mg/giorno per via orale nei giorni 1, 8, 15 e 22 di cicli ripetuti di 28 giorni, fino a sei cicli di 28 giorni (24 settimane). I pazienti in entrambi i bracci hanno continuato Rd: lenalidomide 25 mg/giorno per via orale nei giorni 1-21 e desametasone 40 mg/giorno per via orale nei giorni 1, 8, 15 e 22 di cicli ripetuti di 28 giorni. Il trattamento doveva essere continuato fino alla progressione della malattia.

L'endpoint primario di efficacia nello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). In totale, sono stati arruolati nello studio 523 pazienti: 263 pazienti randomizzati a RVd e 260 pazienti randomizzati a Rd. Le caratteristiche dei pazienti, demografiche e correlate alla malattia, al basale erano ben equilibrate fra i bracci.

I risultati della PFS, valutata dall'IRAC, al momento dell'analisi primaria utilizzando come data di cut-off il 5 novembre 2015 (50,6 mesi di follow-up) hanno evidenziato una riduzione del 24% del rischio di progressione della malattia o decesso a favore di RVd (HR = 0,76, 95% CI 0,61, 0,94; p = 0,010). La PFS globale mediana era 42,5 mesi (95% CI 34,0, 54,8) nel braccio RVd, rispetto a 29,9 mesi (95% CI 25,6, 38,2) nel braccio Rd. Il beneficio è stato osservato indipendentemente dall'eleggibilità al trapianto di cellule staminali.

I risultati per lo studio, utilizzando la data di cut-off del 1 dicembre 2016, in cui il tempo mediano di follow-up per tutti i soggetti sopravvissuti era 69,0 mesi, sono presentati nella Tabella 8. Il beneficio a favore di RVd è stato osservato indipendentemente dall'eleggibilità al trapianto di cellule staminali.

Tabella 8. Riassunto dei dati di efficacia globale

| | Trattamento iniziale | |
|--|---|--|
| | RVd (cicli di 3 settimane × 8) (n = 263) | Rd (cicli di 4 settimane × 6) (n = 260) |
| PFS valutata dall'IRAC (mesi) | | |
| Tempo di PFS mediano ^a , mesi (95% CI) ^b | 41,7 (33,1, 51,5) | 29,7 (24,2, 37,8) |
| HR [95% CI] ^c ; valore p ^d | 0,76 (0,62, 0,94); 0,010 | |
| Sopravvivenza globale (mesi) | | |
| Tempo di OS mediano ^a , mesi (95% CI) ^b | 89,1 (76,1, NS) | 67,2 (58,4, 90,8) |
| HR [95% CI] ^c ; valore p ^d | 0,72 (0,56, 0,94); 0,013 | |
| Risposta – n (%) | | |
| Risposta globale: CR, VGPR o PR | 199 (75,7) | 170 (65,4) |
| ≥ VGPR | 153 (58,2) | 83 (31,9) |
| Follow-up (mesi) | | |
| Mediana ^e (min, max): tutti i pazienti | 61,6 (0,2, 99,4) | 59,4 (0,4, 99,1) |

CI = intervallo di confidenza; HR = hazard ratio; max = massimo; min = minimo; NS = non stimabile; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione.

^a La mediana si basa sulla stima di Kaplan-Meier.

^b CI al 95% bilaterale riguardo alla mediana.

^c Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox non stratificato con confronto delle funzioni di rischio associate ai bracci di trattamento (RVd:Rd).

^d Il valore p si basa sul log rank test non stratificato.

^e Il follow-up mediano è stato calcolato dalla data di randomizzazione.

Data di cut-off dei dati = 01 dic. 2016.

I risultati di OS aggiornati, utilizzando la data di cut-off del 1 maggio 2018 (follow-up mediano di 84,2 mesi per i soggetti sopravvissuti) continuano a evidenziare un vantaggio in termini di OS a favore di RVd: HR = 0,73 (95% CI 0,57, 0,94; p = 0,014). La proporzione di soggetti in vita dopo 7 anni era del 54,7% nel braccio RVd, rispetto al 44,7% nel braccio Rd.

- Lenalidomide in associazione con desametasone in pazienti non eleggibili al trapianto di cellule staminali

L'efficacia e la sicurezza di lenalidomide sono state valutate in uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in aperto, a tre bracci (MM-020) in pazienti che avevano un'età uguale o superiore a 65 anni o, se di età inferiore a 65 anni, che non erano eleggibili al trapianto di cellule staminali per decisione del paziente o per indisponibilità del trapianto di cellule staminali per motivi di costi o di altra natura. Lo studio (MM-020) ha confrontato lenalidomide e desametasone (Rd) somministrati per 2 diverse durate di trattamento (p.e. fino alla progressione della malattia [braccio Rd] oppure fino a diciotto cicli di 28 giorni [72 settimane, braccio Rd18]) con melfalan, prednisone e talidomide (MPT) per un massimo di dodici cicli di 42 giorni (72 settimane). I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a uno dei 3 bracci di trattamento. Alla randomizzazione i pazienti sono stati stratificati per età (≤ 75 anni vs > 75 anni), stadio (stadi ISS I e II vs stadio III) e paese.

I pazienti nei bracci Rd e Rd18 hanno assunto lenalidomide 25 mg una volta al giorno nei giorni da 1 a 21 di cicli di 28 giorni, secondo il braccio del protocollo. Desametasone 40 mg è stato somministrato una volta al giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di trattamento di 28 giorni. La dose iniziale e il regime per Rd e Rd18 sono stati aggiustati in base all'età e alla funzione renale (vedere paragrafo 4.2). I pazienti > 75 anni sono stati sottoposti a una dose di desametasone di 20 mg una volta al giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22 di ogni ciclo di trattamento di 28 giorni. Durante lo studio tutti i pazienti sono stati sottoposti a profilassi anticoagulante (eparina a basso peso molecolare, warfarin, eparina, aspirina a basso dosaggio).

L'endpoint primario di efficacia nello studio era la sopravvivenza libera da progressione (*Progression Free Survival*, PFS). In totale, sono stati arruolati nello studio 1623 pazienti: 535 pazienti randomizzati a Rd, 541 pazienti randomizzati a Rd18 e 547 pazienti randomizzati a MPT. Le caratteristiche dei pazienti, demografiche e correlate alla malattia, al basale erano ben equilibrate in tutti i 3 bracci. In generale, i soggetti dello studio presentavano una malattia in stadio avanzato: della popolazione di studio totale, il 41% era in uno stadio ISS III, il 9% aveva insufficienza renale grave (clearance della creatinina [CLCr] < 30 mL/min). L'età mediana nei 3 bracci era 73 anni.

In un'analisi aggiornata di PFS, PFS2 e sopravvivenza globale (OS) utilizzando la data di cut-off del 3 marzo 2014, in cui il tempo mediano di follow-up per tutti i soggetti sopravvissuti era 45,5 mesi, i risultati dello studio sono presentati nella Tabella 9.

Tabella 9. Riassunto dei dati di efficacia globale

| | Rd (n = 535) | Rd18 (n = 541) | MPT (n = 547) |
|---|------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| PFS valutata dallo sperimentatore (mesi) | | | |
| Tempo di PFS mediano ^a , mesi (95% CI) ^b | 26,0 (20,7; 29,7) | 21,0 (19,7; 22,4) | 21,9 (19,8; 23,9) |
| HR [95% CI] ^c , valore p ^d | | | |
| Rd vs MPT | 0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$ | | |
| Rd vs Rd18 | 0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$ | | |
| Rd18 vs MPT | 0,99 (0,86; 1,14); 0,866 | | |
| PFS2^e – (mesi) | | | |
| Tempo di PFS2 mediano ^a , mesi (95% CI) ^b | 42,9 (38,1; 47,4) | 40,0 (36,2; 44,2) | 35,0 (30,4; 37,8) |
| HR [95% CI] ^c ; valore p ^d | | | |
| Rd vs MPT | 0,74 (0,63; 0,86); $< 0,001$ | | |
| Rd vs Rd18 | 0,92 (0,78; 1,08); 0,316 | | |
| Rd18 vs MPT | 0,80 (0,69; 0,93); 0,004 | | |
| Sopravvivenza globale (mesi) | | | |
| Tempo di OS mediano ^a , mesi (95% CI) ^b | 58,9 (56,0, NS) | 56,7 (50,1, NS) | 48,5 (44,2; 52,0) |
| HR [95% CI] ^c , valore p ^d | | | |
| Rd vs MPT | 0,75 (0,62; 0,90); 0,002 | | |

| | Rd (n = 535) | Rd18 (n = 541) | MPT (n = 547) |
|---|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Rd vs Rd18 | 0,91 (0,75; 1,09); 0,305 | | |
| Rd18 vs MPT | 0,83 (0,69; 0,99); 0,034 | | |
| Follow-up (mesi) | | | |
| Mediana ^f (min, max): tutti i pazienti | 40,8 (0,0; 65,9) | 40,1 (0,4; 65,7) | 38,7 (0,0; 64,2) |
| Risposta del mieloma^g n (%) | | | |
| CR | 81 (15,1) | 77 (14,2) | 51 (9,3) |
| VGPR | 152 (28,4) | 154 (28,5) | 103 (18,8) |
| PR | 169 (31,6) | 166 (30,7) | 187 (34,2) |
| Risposta globale: CR, VGPR o PR | 402 (75,1) | 397 (73,4) | 341 (62,3) |
| Durata della risposta (mesi)^h | | | |
| Mediana ^a (95% CI) ^b | 35,0 (27,9; 43,4) | 22,1 (20,3; 24,0) | 22,3 (20,2; 24,9) |

AMT = terapia anti-mieloma; CI = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; d = desametasone a basso dosaggio; HR = hazard ratio; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melfalan; max = massimo; min = minimo; NS = non stimabile; OS = sopravvivenza globale; P = prednisone; PFS = sopravvivenza libera da progressione; PR = risposta parziale; R = lenalidomide; Rd = Rd somministrati fino a progressione documentata della malattia; Rd18 = Rd somministrati per ≤ 18 cicli; SE = errore standard; T = talidomide; VGPR = risposta parziale ottima; vs = versus.

^a La mediana si basa sulla stima di Kaplan-Meier.

^b Il 95% CI riguardo alla mediana.

^c Basato sul modello dei rischi proporzionali di Cox con confronto delle funzioni di rischio associate ai bracci di trattamento indicati.

^d Il valore p si basa sul log rank test non stratificato delle differenze nelle curve di Kaplan-Meier fra i bracci di trattamento indicati.

^e Endpoint esplorativo (PFS2)

^f La mediana è la statistica univariata senza correzione per il troncamento.

^g Migliore valutazione della risposta aggiudicata durante la fase di trattamento dello studio (per le definizioni di ciascuna categoria di risposta Data di cut-off dei dati = 24 maggio 2013).

^h Data di cut-off = 24 maggio 2013

- Lenalidomide in associazione con melfalan e prednisone, seguita da terapia di mantenimento, in pazienti non eleggibili al trapianto

La sicurezza e l'efficacia di lenalidomide (MPR) sono state valutate in uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a 3 bracci (MM-015), in pazienti di età uguale o superiore a 65 anni e con creatinina sierica < 2,5 mg/dL. Lo studio ha confrontato lenalidomide in associazione con melfalan e prednisone (MPR), con o senza terapia di mantenimento con lenalidomide fino alla progressione della malattia, con melfalan e prednisone per un massimo di 9 cicli. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a uno dei 3 bracci di trattamento. Alla randomizzazione i pazienti sono stati stratificati per età (≤ 75 anni vs > 75 anni) e stadio (stadi ISS I e II vs stadio III).

Questo studio ha esaminato l'uso della terapia in associazione di MPR (melfalan 0,18 mg/kg per via orale nei giorni da 1 a 4 di cicli ripetuti di 28 giorni; prednisone 2 mg/kg per via orale nei giorni da 1 a 4 di cicli ripetuti di 28 giorni; e lenalidomide 10 mg/giorno per via orale nei giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni), per la terapia di induzione, fino a un massimo di 9 cicli. I pazienti che avevano completato 9 cicli, o che non erano stati in grado di completare i 9 cicli a causa di intolleranza, sono passati alla terapia di mantenimento, iniziata con lenalidomide 10 mg per via orale nei giorni da 1 a 21 di cicli ripetuti di 28 giorni, fino alla progressione della malattia.

L'endpoint primario di efficacia nello studio era la sopravvivenza libera da progressione (PFS). In totale, sono stati arruolati nello studio 459 pazienti: 152 pazienti randomizzati a MPR+R, 153 pazienti randomizzati a MPR+p e 154 pazienti randomizzati a MPp+p. Le caratteristiche dei pazienti, demografiche e correlate alla malattia, al basale erano ben equilibrate in tutti i 3 bracci; in particolare, circa il 50% dei pazienti arruolati in ciascun braccio aveva le caratteristiche seguenti: stadio ISS III e clearance della creatinina < 60 mL/min. L'età mediana era 71 anni nei bracci MPR+R e MPR+p e 72 anni nel braccio MPp+p.

In un'analisi di PFS, PFS2 e OS utilizzando la data di cut-off di aprile 2013, per cui il tempo mediano di follow-up per tutti i soggetti sopravvissuti era 62,4 mesi, i risultati dello studio sono presentati nella Tabella 10.

Tabella 10. Riassunto dei dati di efficacia complessiva

| | MPR+R (N152) | MPR+p (N153) | MPp +p (N 154) |
|---|----------------------------|-------------------|-------------------|
| PFS valutata dallo sperimentatore – (mesi) | | | |
| Tempo di PFS mediano ^a , mesi (95% CI) | 27,4 (21,3; 35,0) | 14,3 (13,2; 15,7) | 13,1 (12,0; 14,8) |
| HR [95% CI]; valore p | | | |
| MPR+R vs MPp+p | 0,37 (0,27; 0,50); < 0,001 | | |
| MPR+R vs MPR+p | 0,47 (0,35; 0,65); < 0,001 | | |
| MPR+p vs MPp +p | 0,78 (0,60; 1,01); 0,059 | | |
| PFS2 – (mesi)[▫] | | | |
| Tempo di PFS2 mediano ^a , mesi (95% CI) | 39,7 (29,2; 48,4) | 27,8 (23,1; 33,1) | 28,8 (24,3; 33,8) |
| HR [95% CI]; valore p | | | |
| MPR+R vs MPp+p | 0,70 (0,54; 0,92); 0,009 | | |
| MPR+R vs MPR+p | 0,77 (0,59; 1,02); 0,065 | | |
| MPR+p vs MPp +p | 0,92 (0,71; 1,19); 0,051 | | |
| Sopravvivenza globale (mesi) | | | |
| Tempo di OS mediano ^a , mesi (95% CI) | 55,9 (49,1; 67,5) | 51,9 (43,1; 60,6) | 53,9 (47,3; 64,2) |
| HR [95% CI]; valore p | | | |
| MPR+R vs MPp+p | 0,95 (0,70; 1,29); 0,736 | | |
| MPR+R vs MPR+p | 0,88 (0,65; 1,20); 0,43 | | |
| MPR+p vs MPp +p | 1,07 (0,79; 1,45); 0,67 | | |
| Follow-up (mesi) | | | |
| Mediana (min, max): tutti i pazienti | 48,4 (0,8; 73,8) | 46,3 (0,5; 71,9) | 50,4 (0,5; 73,3) |
| Risposta del mieloma valutata dallo sperimentatore n (%) | | | |
| CR | 30 (19,7) | 17 (11,1) | 9 (5,8) |
| PR | 90 (59,2) | 99 (64,7) | 75 (48,7) |
| Malattia stabile (DS) | 24 (15,8) | 31 (20,3) | 63 (40,9) |
| Risposta non valutabile (NV) | 8 (5,3) | 4 (2,6) | 7 (4,5) |
| Durata della risposta valutata dallo sperimentatore (CR+PR) – (mesi) | | | |
| Mediana ^a (95% CI) | 26,5 (19,4; 35,8) | 12,4 (11,2; 13,9) | 12,0 (9,4; 14,5) |

CI = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; HR = hazard ratio; M = melfalan; NS = non stimabile; OS = sopravvivenza complessiva; p = placebo; P = prednisone; PD = malattia progressiva; PR = risposta parziale; R = lenalidomide; SD = malattia stabile; VGPR = risposta parziale ottima.

^a La mediana si basa sulla stima di Kaplan-Meier.

[▫] La PFS2 (un endpoint esplorativo) è stata definita per tutti i pazienti (ITT) come il tempo intercorso tra la randomizzazione e l'inizio della terapia anti-mieloma di terza linea o il decesso per qualsiasi causa, per tutti i pazienti randomizzati

Studi di supporto sul mieloma multiplo di nuova diagnosi

Uno studio di fase 3 in aperto, randomizzato, multicentrico (ECOG E4A03) è stato condotto su 445 pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi; 222 pazienti sono stati randomizzati nel braccio lenalidomide/basso dosaggio di desametasone e 223 sono stati randomizzati nel braccio lenalidomide/dosaggio standard di desametasone. I pazienti randomizzati nel braccio lenalidomide/dosaggio standard di desametasone hanno ricevuto 25 mg/giorno di lenalidomide nei giorni da 1 a 21, ogni 28 giorni, più desametasone 40 mg/giorno nei giorni da 1 a 4, da 9 a 12 e da 17 a 20, ogni 28 giorni, per i primi quattro cicli. I pazienti randomizzati nel braccio lenalidomide/basso dosaggio di desametasone hanno ricevuto 25 mg/giorno di lenalidomide nei giorni da 1 a 21, ogni 28 giorni, più desametasone a basso dosaggio 40 mg/giorno nei giorni 1, 8, 15 e 22, ogni 28 giorni. Nel gruppo lenalidomide/basso dosaggio di desametasone, 20 pazienti (9,1%) hanno subito almeno un'interruzione della dose rispetto a 65 pazienti (29,3%) nel braccio lenalidomide/dosaggio standard di desametasone.

In un'analisi post-hoc, la mortalità più bassa è stata osservata nel braccio lenalidomide/basso dosaggio di desametasone 6,8% (15/220), rispetto al braccio lenalidomide/dosaggio standard di desametasone 19,3% (43/223), nella popolazione di pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, con un follow-up mediano di 72,3 settimane.

Tuttavia, con un follow-up esteso, la differenza nella sopravvivenza globale a favore di lenalidomide/desametasone a basso dosaggio tende a diminuire.

Mieloma multiplo con almeno una precedente terapia

L'efficacia e la sicurezza di lenalidomide sono state valutate in due studi di fase 3 multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli (MM-009 e MM-010) sulla terapia con lenalidomide in associazione con desametasone verso desametasone in monoterapia in pazienti affetti da mieloma multiplo, precedentemente trattati. Dei 353 pazienti inclusi negli studi MM-009 e MM-010 trattati con lenalidomide/desametasone, il 45,6% avevano età uguale o superiore a 65 anni. Dei 704 pazienti valutati negli studi MM-009 e MM-010, il 44,6% avevano età uguale o superiore a 65 anni.

In entrambi gli studi, i pazienti del gruppo trattato con lenalidomide/desametasone (len/des) hanno assunto 25 mg di lenalidomide per via orale una volta al giorno nei giorni dall'1 al 21 e una capsula di placebo di identico aspetto una volta al giorno nei giorni dal 22 al 28 di ogni ciclo di 28 giorni. I pazienti del gruppo trattato con placebo/desametasone (placebo/des) hanno assunto 1 capsula di placebo nei giorni dall'1 al 28 di ciascun ciclo di 28 giorni. I pazienti di entrambi i gruppi hanno assunto 40 mg di desametasone per via orale una volta al giorno nei giorni dall'1 al 4, dal 9 al 12 e dal 17 al 20 di ogni ciclo di 28 giorni, per i primi 4 cicli di terapia. Dopo i primi 4 cicli di terapia, la dose di desametasone è stata ridotta a 40 mg per via orale una volta al giorno, nei giorni dall'1 al 4 di ciascun ciclo di 28 giorni. In entrambi gli studi, il trattamento doveva proseguire fino alla progressione della malattia. In entrambi gli studi sono stati ammessi aggiustamenti del dosaggio sulla base dei risultati clinici e di laboratorio.

L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era rappresentato dal tempo alla progressione della malattia (TTP, *time to progression*). Nello studio MM-009 sono stati valutati complessivamente 353 pazienti: 177 nel gruppo trattato con len/des e 176 nel gruppo trattato con placebo/des. Nello studio MM-010 sono stati valutati complessivamente 351 pazienti: 176 nel gruppo trattato con len/des e 175 nel gruppo trattato con placebo/des.

In entrambi gli studi, i gruppi trattati con len/des e placebo/des mostravano caratteristiche demografiche iniziali e caratteristiche correlate alla malattia paragonabili tra loro. Entrambe le popolazioni di pazienti presentavano un'età mediana di 63 anni, con un rapporto paragonabile tra pazienti di sesso maschile e femminile. Sia il performance status valutato secondo i criteri ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), sia il numero e il tipo delle terapie precedenti erano paragonabili in entrambi i gruppi.

Le analisi *interim* pre-programmate per entrambi gli studi hanno mostrato che la terapia combinata len/des presenta un miglioramento statisticamente significativo ($p < 0,00001$) rispetto al solo desametasone per l'endpoint primario di efficacia, vale a dire il tempo alla progressione della malattia (TTP) (durata mediana di 98,0 settimane nel follow-up dello studio). In entrambi gli studi, anche i tassi di risposta completa e di risposta globale nel gruppo trattato con len/des sono stati significativamente superiori rispetto a quelli del gruppo trattato con placebo/des. A seguito dei risultati di queste analisi, in entrambi gli studi è stata tolta la cecità per consentire ai pazienti del gruppo trattato con placebo/des di ricevere il trattamento combinato len/des.

È stata condotta un'analisi di efficacia relativa a un follow-up esteso per una mediana di 130,7 settimane. Nella tabella 11 sono riportati i risultati delle analisi di efficacia del follow-up - studi congiunti MM-009 e MM-010.

In questa analisi congiunta del follow-up esteso, il TTP mediano è stato di 60,1 settimane (95% CI: 44,3, 73,1) nei pazienti trattati con len/des (n = 353) rispetto alla mediana di 20,1 settimane (95% CI: 17,7, 20,3) nei pazienti trattati con placebo/des (n = 351). La mediana della sopravvivenza libera da progressione è stata di 48,1 settimane (95% CI: 36,4, 62,1) nei pazienti trattati con len/des rispetto al tempo mediano di 20,0 settimane (95% CI: 16,1, 20,1) nei pazienti trattati con placebo/des. La durata mediana del trattamento è stata di 44,0 settimane (min: 0,1, max: 254,9) per len/des e 23,1 settimane (min: 0,3, max: 238,1) per placebo/des. In entrambi gli studi, i tassi di risposta completa (CR, *complete response*), risposta parziale (PR, *partial response*) e risposta globale (CR+PR) nel gruppo trattato con len/des rimangono significativamente più elevati rispetto a quelli del gruppo trattato con placebo/des. La sopravvivenza globale mediana nell'analisi del follow-up esteso degli studi congiunti è di 164,3 settimane (95% CI: 145,1, 192,6) nei pazienti trattati con len/des rispetto a 136,4 settimane (95% CI: 113,1, 161,7) nei pazienti trattati con placebo/des. Malgrado il fatto che 170 dei 351 pazienti randomizzati al trattamento con placebo/des siano stati sottoposti a terapia con lenalidomide dopo la progressione della malattia o dopo aver tolto la cecità, l'analisi congiunta della sopravvivenza globale ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza statisticamente significativo per il gruppo len/des rispetto al gruppo placebo/des (HR = 0,833, 95% CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

Tabella 11. Riassunto dei risultati delle analisi di efficacia alla data di cut-off per il follow-up esteso — Studi congiunti MM-009 e MM-010 (rispettive date di cut-off: 23 luglio 2008 e 2 marzo 2008)

| Endpoint | len/des (n = 353) | placebo/des (n = 351) | |
|---|----------------------|--------------------------|---|
| Tempo all'evento | | | HR [95% CI], valore p^a |
| Tempo mediano alla progressione [95% CI], settimane | 60,1 [44,3; 73,1] | 20,1 [17,7; 20,3] | 0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001 |
| Durata mediana della sopravvivenza libera da progressione [95% CI], settimane | 48,1 [36,4; 62,1] | 20,0 [16,1; 20,1] | 0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001 |
| Durata mediana della sopravvivenza globale [95% CI], settimane | 164,3 [145,1; 192,6] | 136,4 [113,1; 161,7] | 0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045 |
| Sopravvivenza globale a 1 anno | 82% | 75% | |
| Tasso di risposta | | | Odd ratio [95% CI], valore p^b |
| Risposta globale [n, %] | 212 (60,1) | 75 (21,4) | 5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 |
| Risposta completa [n, %] | 58 (16,4) | 11 (3,1) | 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001 |

^a Analisi univariata a due code che confronta le curve di sopravvivenza tra i gruppi di trattamento.

^b Test chi quadro con correzione per continuità a due code.

Sindromi mielodisplastiche

L'efficacia e la sicurezza di lenalidomide sono state valutate in pazienti con anemia trasfusione-dipendente, dovuta a sindromi mielodisplastiche a rischio basso o intermedio-1 associate ad anomalia citogenetica da delezione del 5q, con o senza altre anomalie citogenetiche, in due studi principali: uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a 3 bracci, con due dosaggi di lenalidomide per via orale (10 mg e 5 mg) verso placebo (MDS-004); e uno studio di fase 2, multicentrico, a braccio singolo, in aperto, su lenalidomide (10 mg) (MDS-003).

I risultati riportati di seguito rappresentano la intent-to-treat population studiata in MDS-003 e MDS-004; i risultati riguardanti la sottopopolazione con delezione isolata del 5q sono mostrati separatamente.

Nello studio MDS-004, nel quale 205 pazienti sono stati equamente randomizzati al trattamento con lenalidomide 10 mg, 5 mg o placebo, l'analisi di efficacia primaria consisteva nel confronto dei tassi

di risposta in termini di indipendenza dalle trasfusioni nei bracci lenalidomide 10 mg e 5 mg, rispetto al braccio placebo (fase in doppio cieco da 16 a 52 settimane e fase in aperto fino a un totale di 156 settimane). Nei pazienti che non evidenziavano almeno una lieve risposta eritroide dopo 16 settimane il trattamento veniva interrotto. I pazienti che presentavano evidenza di almeno una lieve risposta eritroide potevano continuare la terapia fino alla recidiva eritroide, alla progressione della malattia o al verificarsi di una tossicità inaccettabile. Ai pazienti che ricevevano inizialmente placebo o 5 mg di lenalidomide e non conseguivano almeno una lieve risposta eritroide dopo 16 settimane di trattamento è stato consentito di passare da placebo a 5 mg di lenalidomide o continuare il trattamento con lenalidomide a una dose superiore (da 5 mg a 10 mg).

Nello studio MDS-003, nel quale 148 pazienti sono stati trattati con lenalidomide a una dose di 10 mg, l'analisi di efficacia primaria consisteva in una valutazione dell'efficacia dei trattamenti con lenalidomide nel raggiungimento del miglioramento emopoietico nei soggetti con sindromi mielodisplastiche a rischio basso o intermedio-1.

Tabella 12. Riassunto dei risultati di efficacia - studi MDS-004 (fase in doppio cieco) e MDS-003, intent-to-treat population

| Endpoint | MDS-004 N = 205 | | | MDS-003 N = 148 |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|
| | 10 mg [†] n = 69 | 5 mg ^{††} n = 69 | Placebo* n = 67 | 10 mg n = 148 |
| Indipendenza dalle trasfusioni (≥ 182 giorni) [#] | 38 (55,1%) | 24 (34,8%) | 4 (6,0%) | 86 (58,1%) |
| Indipendenza dalle trasfusioni (≥ 56 giorni) [#] | 42 (60,9%) | 33 (47,8%) | 5 (7,5%) | 97 (65,5%) |
| Tempo mediano all'indipendenza dalle trasfusioni (settimane) | 4,6 | 4,1 | 0,3 | 4,1 |
| Durata mediana di indipendenza dalle trasfusioni (settimane) | NR [∞] | NR | NR | 114,4 |
| Aumento mediano dell'Hgb, g/dL | 6,4 | 5,3 | 2,6 | 5,6 |

[†] Soggetti trattati con lenalidomide 10 mg in 21 dei 28 giorni di ciclo

^{††} Soggetti trattati con lenalidomide 5 mg in 28 dei 28 giorni di ciclo

* La maggior parte dei pazienti del gruppo placebo ha interrotto il trattamento in doppio cieco per assenza di efficacia dopo 16 settimane di trattamento, prima di entrare nella fase in aperto

[#] Associata a un aumento dell'Hgb di ≥ 1 g/dL

[∞] Non raggiunto (non è stata raggiunta la mediana)

Nello studio MDS-004, una percentuale significativamente maggiore di pazienti con sindromi mielodisplastiche ha raggiunto l'endpoint primario di indipendenza dalle trasfusioni (> 182 giorni) con lenalidomide 10 mg, rispetto a placebo (55,1% vs. 6,0%). Tra i 47 pazienti con anomalia citogenetica Del (5q) isolata e trattati con lenalidomide 10 mg, 27 pazienti (57,4%) hanno raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni di eritrociti.

Il tempo mediano all'indipendenza dalle trasfusioni nel braccio lenalidomide 10 mg è stato di 4,6 settimane. La durata mediana di indipendenza dalle trasfusioni non è stata raggiunta in alcuno dei bracci di trattamento, ma è atteso che superi 2 anni per i soggetti trattati con lenalidomide. L'aumento mediano dell'emoglobina (Hgb) rispetto al basale, nel braccio 10 mg, è stato di 6,4 g/dL.

Gli endpoint supplementari dello studio comprendevano risposta citogenetica (nel braccio 10 mg risposte citogenetiche di maggiore e minore entità sono state osservate rispettivamente nel 30,0% e nel 24,0% dei soggetti), valutazione della qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) e progressione a leucemia mieloide acuta. I risultati della risposta citogenetica e della HRQoL erano coerenti con i risultati dell'endpoint primario e a favore del trattamento con lenalidomide rispetto a placebo.

Nello studio MDS-003, un'alta percentuale di pazienti con sindromi mielodisplastiche ha raggiunto l'indipendenza dalle trasfusioni (> 182 giorni) con lenalidomide 10 mg (58,1%). Il tempo mediano all'indipendenza dalle trasfusioni è stato di 4,1 settimane. La durata mediana di indipendenza dalle trasfusioni è stata di 114,4 settimane. L'aumento mediano dell'emoglobina (Hgb) è stato di 5,6 g/dL.

Risposte citogenetiche di maggiore e minore entità sono state osservate rispettivamente nel 40,9% e nel 30,7% dei soggetti.

Un'ampia percentuale di soggetti arruolati in MDS-003 (72,9%) e MDS-004 (52,7%) era stata trattata in precedenza con agenti stimolanti l'eritropoiesi.

Linfoma mantellare

L'efficacia e la sicurezza di lenalidomide nei pazienti con linfoma mantellare sono state valutate in uno studio di fase 2, multicentrico, randomizzato in aperto rispetto alla monoterapia scelta dallo sperimentatore, in pazienti che erano risultati refrattari all'ultimo regime o che avevano presentato da una a tre recidive (studio MCL-002).

Sono stati arruolati pazienti di almeno 18 anni di età, con linfoma mantellare confermato istologicamente e malattia misurabile alla TC. I pazienti dovevano avere ricevuto un trattamento precedente adeguato, con almeno un precedente regime di chemioterapia in associazione. Inoltre, i pazienti dovevano essere ineleggibili alla chemioterapia intensiva e/o al trapianto al momento dell'inclusione nello studio. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a lenalidomide o al braccio di controllo. Il trattamento scelto dallo sperimentatore è stato deciso prima della randomizzazione e consisteva in una monoterapia con clorambucile, citarabina, rituximab, fludarabina o gemcitabina.

Lenalidomide è stata somministrata per via orale, a una dose di 25 mg una volta al giorno per i primi 21 giorni (da G1 a G21) di cicli ripetuti di 28 giorni fino alla progressione o a tossicità inaccettabile. I pazienti con insufficienza renale moderata dovevano ricevere una dose iniziale di lenalidomide più bassa (10 mg al giorno) con lo stesso schema.

Le caratteristiche demografiche al basale erano paragonabili tra il braccio lenalidomide e quello di controllo. Entrambe le popolazioni di pazienti presentavano un'età mediana di 68,5 anni, con un rapporto paragonabile tra pazienti di sesso maschile e femminile. Sia il performance status valutato secondo i criteri ECOG sia il numero di terapie precedenti erano paragonabili in entrambi i gruppi.

L'endpoint primario di efficacia nello studio MCL-002 era la sopravvivenza libera da progressione (PFS).

I risultati di efficacia per la popolazione Intent-to-Treat (ITT) sono stati valutati dalla Commissione di Revisione Indipendente (*Independent Review Committee*, IRC) e sono presentati nella tabella di seguito.

Tabella 13. Riassunto dei risultati di efficacia – studio MCL-002, popolazione intent-to-treat

| | Braccio lenalidomide n = 170 | Braccio di controllo n = 84 |
|--|---|--|
| PFS | | |
| PFS, mediana^a [95% CI]^b (settimane) | 37,6 [24,0; 52,6] | 22,7 [15,9; 30,1] |
| HR sequenziale [95% CI]^c | 0,61 [0,44; 0,84] | |
| Log rank test sequenziale, valore p ^c | 0,004 | |
| Risposta^a, n (%) | | |
| Risposta completa (CR) | 8 (4,7) | 0 (0,0) |
| Risposta parziale (PR) | 60 (35,3) | 9 (10,7) |
| Malattia stabile (SD) ^b | 50 (29,4) | 44 (52,4) |
| Malattia progressiva (PD) | 34 (20,0) | 26 (31,0) |
| Non eseguito/mancante | 18 (10,6) | 5 (6,0) |
| ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]^c | 68 (40,0) [32,58; 47,78] | 9 (10,7) ^d [5,02; 19,37] |
| valore p ^e | < 0,001 | |
| CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]^c | 8 (4,7) [2,05; 9,06] | 0 (0,0) [95,70; 100,00] |
| valore p ^e | 0,043 | |

| | Braccio lenalidomide n = 170 | Braccio di controllo n = 84 |
|---|---|--|
| Durata della risposta, mediana^a [95% CI] (settimane) | 69,6 [41,1; 86,7] | 45,1 [36,3; 80,9] |
| Sopravvivenza globale | | |
| HR [95% CI]^c | 0,89 [0,62, 1,28] | |
| Log-rank test, valore p | 0,520 | |

CI = intervallo di confidenza; CRR = tasso di risposta completa; CR = risposta completa; CRu = risposta completa non confermata; DMC = comitato di monitoraggio dei dati; ITT = intent-to-treat; HR = hazard ratio; KM = Kaplan-Meier; MIPI = Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; NP = non pertinente; ORR = tasso di risposta globale; PD = malattia progressiva; PFS = sopravvivenza libera da progressione; PR = risposta parziale; SCT = trapianto di cellule staminali; SD = malattia stabile; SE = errore standard.

^a La mediana si basa sulla stima di KM.

^b L'intervallo è stato calcolato come 95% CI riguardo al tempo di sopravvivenza mediano.

^c La media e la mediana sono le statistiche univariate senza correzione per il troncamento.

^d Le variabili di stratificazione comprendevano il tempo dalla diagnosi alla prima dose (< 3 anni e ≥ 3 anni), il tempo dall'ultima terapia anti-linfoma sistemica precedente alla prima dose (< 6 mesi e ≥ 6 mesi), SCT precedente (sì o no) e MIPI al basale (basso, intermedio e alto rischio).

^e Il test sequenziale si è basato su una media ponderata della statistica del log rank test, utilizzando il log rank test non stratificato per l'aumento delle dimensioni del campione e il log rank test non stratificato dell'analisi primaria. I pesi si basano sugli eventi osservati alla data della terza riunione del DMC e si fondano sulla differenza tra gli eventi osservati e gli eventi attesi al momento dell'analisi primaria. Vengono presentati l'HR sequenziale associato e il 95% CI corrispondente.

Nello studio MCL-002 nella popolazione ITT, vi è stato in generale un aumento evidente di decessi entro 20 settimane nel braccio lenalidomide, 22/170 (13%), rispetto a 6/84 (7%) nel braccio di controllo. Nei pazienti con massa tumorale elevata, le cifre corrispondenti erano 16/81 (20%) e 2/28 (7%) (vedere paragrafo 4.4).

Linfoma follicolare

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

L'efficacia e la sicurezza di lenalidomide in associazione con rituximab rispetto a rituximab più placebo sono state valutate in pazienti affetti da iNHL compreso il linfoma follicolare recidivato/refrattario in uno studio controllato di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

È stato randomizzato in rapporto 1:1 un totale di 358 pazienti di almeno 18 anni di età con MZL confermato istologicamente o linfoma follicolare di grado 1, 2 o 3a (CD20+ mediante citometria di flusso o istochimica) in base alla valutazione dello sperimentatore o del patologo locale. I soggetti erano stati precedentemente trattati con almeno una chemioterapia sistemica, immunoterapia o chemioimmunoterapia.

Lenalidomide è stata somministrata per via orale alla dose di 20 mg una volta al giorno per i primi 21 giorni di cicli ripetuti di 28 giorni per 12 cicli o fino a tossicità inaccettabile. La dose di rituximab è stata di 375 mg/m² ogni settimana nel ciclo 1 (giorni 1, 8, 15 e 22) e nel giorno 1 di ogni ciclo di 28 giorni dal ciclo 2 al ciclo 5. Tutti i calcoli del dosaggio per rituximab sono stati basati sulla superficie corporea del paziente (*body surface area*, BSA), usando il peso corporeo effettivo del paziente.

I 2 gruppi di trattamento mostravano caratteristiche basali demografiche e correlate alla malattia paragonabili fra loro.

L'obiettivo primario dello studio è stato confrontare l'efficacia di lenalidomide in associazione a rituximab rispetto a rituximab più placebo in soggetti con linfoma follicolare recidivato/refrattario di grado 1, 2 o 3a o linfoma della zona marginale (MZL). L'analisi di efficacia è stata basata sull'endpoint primario costituito dalla sopravvivenza libera da progressione (PFS, *progression free survival*), valutato mediante IRC con l'uso dei criteri 2007 dell'International Working Group (IWG), ma senza tomografia a emissione di positroni (PET, *positron emission tomography*).

Un obiettivo secondario dello studio è stato il confronto della sicurezza di lenalidomide in associazione con rituximab rispetto a rituximab più placebo. Ulteriori obiettivi secondari sono stati il confronto dell'efficacia di rituximab più lenalidomide rispetto a rituximab più placebo con l'uso dei

seguenti parametri di efficacia: tasso di risposta complessiva (ORR, *overall response rate*), tasso di risposta completa (CR, *complete response*) e durata della risposta (DoR, *duration of response*) mediante IWG 2007 senza PET nonché sopravvivenza complessiva (OS, *overall survival*).

I risultati derivati dalla popolazione complessiva, comprendente linfoma follicolare e linfoma della zona marginale, hanno evidenziato che, a un follow-up mediano di 28,3 mesi, lo studio ha soddisfatto il suo endpoint primario di PFS con un hazard ratio (HR) (intervallo di confidenza [IC] al 95%) di 0,45 (0,33, 0,61), valore $p < 0,0001$. I risultati di efficacia derivati dalla popolazione con linfoma follicolare sono riportati nella Tabella 14.

Tabella 14. Riassunto dei dati di efficacia nel linfoma follicolare – studio CC-5013-NHL-007

| | FL (n = 295) | |
|--|---------------------------------------|----------------------------------|
| | Lenalidomide e rituximab (n = 147) | Placebo e rituximab (n = 148) |
| Sopravvivenza libera da progressione (PFS) (regole censorie EMA) | | |
| PFS mediana ^a (IC 95%) (mesi) | 39,4 (25,1, NS) | 13,8 (11,2, 16,0) |
| HR [IC 95%] | 0,40 (0,29, 0,55) ^b | |
| Valore p | < 0,0001 ^c | |
| Risposta obiettiva^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) IC 95% ^f | 118 (80,3) (72,9, 86,4) | 82 (55,4) (47,0, 63,6) |
| Risposta completa^d n (%) (IRC, 2007 IWGRC) IC 95% ^f | 51 (34,7) (27,0, 43,0) | 29 (19,6) (13,5, 26,9) |
| Durata della risposta^d (mediana) (mesi) IC 95% ^a | 36,6 (24,9, NS) | 15,5 (11,2, 25,0) |
| Sopravvivenza complessiva^{d,e} (OS) | | |
| Percentuale di OS a 2 anni % | 139 (94,8) (89,5, 97,5) | 127 (85,8) (78,5, 90,7) |
| HR [IC 95%] | 0,45 (0,22, 0,92) ^b | |
| Follow-up | | |
| Durata mediana del follow-up (min, max) (mesi) | 29,2 (0,5, 50,9) | 27,9 (0,6, 50,9) |

^a Stima mediana dall'analisi di Kaplan-Meier

^b L'hazard ratio e il suo intervallo di confidenza sono stati stimati con il modello dei rischi proporzionali di Cox non stratificato.

^c Valore p del log-rank test

^d Gli endpoint secondari ed esplorativi non sono α -controllati

^e Con un follow-up mediano di 28,6 mesi, ci sono stati 11 decessi nel braccio R² e 24 decessi nel braccio di controllo.

^f Intervallo di confidenza esatto per distribuzione binomiale.

Linfoma follicolare nei pazienti refrattari al rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

È stato arruolato nel periodo del trattamento iniziale con 12 cicli di lenalidomide più rituximab un totale di 232 soggetti di almeno 18 anni di età con linfoma follicolare istologicamente confermato (di grado 1, 2, 3a o linfoma della zona marginale), secondo la valutazione dello sperimentatore o del patologo locale. I soggetti che hanno raggiunto una CR/CRu, PR o SD entro il termine del periodo del trattamento di induzione sono stati randomizzati a entrare nel periodo del trattamento di mantenimento. Tutti i soggetti arruolati dovevano essere stati trattati con almeno una precedente

terapia sistemica per il linfoma. A differenza dello studio NHL-007, lo studio NHL-008 ha incluso pazienti che erano refrattari a rituximab (nessuna risposta o recidiva entro 6 mesi dal trattamento con rituximab) o che erano doppiamente refrattari a rituximab e a chemioterapia).

Durante il periodo del trattamento di induzione, è stata somministrata lenalidomide alla dose di 20 mg nei giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni fino a 12 cicli o fino a tossicità inaccettabile, revoca del consenso o progressione della malattia. La dose di rituximab è stata di 375 mg/m² ogni settimana nel ciclo 1 (giorni 1, 8, 15 e 22) e nel giorno 1 di un ciclo ogni due di 28 giorni (cicli 3, 5, 7, 9 e 11) fino a 12 cicli di terapia. Tutti i calcoli del dosaggio per rituximab sono stati basati sulla superficie corporea del paziente (BSA) e sul peso corporeo effettivo.

I dati presentati sono basati su un'analisi ad interim che ha considerato il periodo di trattamento di induzione del singolo braccio. Le analisi di efficacia sono basate sulla ORR con migliore risposta come endpoint primario, con l'uso di una modifica degli International Working Group Response Criteria (IWGRC) 1999. L'obiettivo secondario è stata la valutazione di altri parametri di efficacia quali DoR.

Tabella 15. Riassunto dei dati di efficacia complessivi (periodo di trattamento di induzione) – studio CC-5013-NHL-008

| | Tutti i soggetti | | | Soggetti con linfoma follicolare | | |
|---|--------------------------------|---|---|----------------------------------|--|--|
| | Totale n = 187 ^a | Refrattario al rituximab: Sì n = 77 | Refrattario al rituximab: No n = 110 | Totale n = 148 | Refrattario al rituximab: Sì n = 60 | Refrattario al rituximab: No n = 88 |
| ORR, n (%) (CR+CRu+PR) | 127 (67,9) | 45 (58,4) | 82 (75,2) | 104 (70,3) | 35 (58,3) | 69 (79,3) |
| CRR, n (%) (CR+Cru) | 79 (42,2) | 27 (35,1) | 52 (47,7) | 62 (41,9) | 20 (33,3) | 42 (48,3) |
| Numero di responder | n = 127 | n = 45 | n = 82 | n = 104 | n = 35 | n = 69 |
| % di soggetti con DoR^b ≥ 6 mesi (IC 95%)^c | 93,0 (85,1, 96,8) | 90,4 (73,0, 96,8) | 94,5 (83,9, 98,2) | 94,3 (85,5, 97,9) | 96,0 (74,8, 99,4) | 93,5 (81,0, 97,9) |
| % di soggetti con DoR^b ≥ 12 mesi (IC 95%)^c | 79,1 (67,4, 87,0) | 73,3 (51,2, 86,6) | 82,4 (67,5, 90,9) | 79,5 (65,5, 88,3) | 73,9 (43,0, 89,8) | 81,7 (64,8, 91,0) |

IC = intervallo di confidenza; DoR = durata della risposta

*La popolazione per l'analisi primaria di questo studio è la popolazione valutabile per l'efficacia dell'induzione.

^b La durata della risposta è definita come il tempo (mesi) dalla risposta iniziale (almeno PR) alla progressione della malattia documentata o alla morte, a seconda di quale evento si verifichi prima.

^c Statistica ottenuta con il metodo di Kaplan-Meier. IC 95% è basato sulla formula di Greenwood.

Note: l'analisi è eseguita solo per i soggetti che hanno raggiunto una PR o un risultato migliore dopo la data della prima dose della terapia di induzione e prima di qualsiasi trattamento del periodo di mantenimento e qualsiasi successiva terapia per il linfoma nel periodo di induzione. La percentuale è basata sul numero totale di responder.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali (EMA) ha concesso un esonero prodotto-specifico per Revlimid che si applica a tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per le neoplasie delle cellule B mature (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lenalidomide possiede un atomo di carbonio asimmetrico; pertanto la sua molecola esiste nelle forme otticamente attive S(-) e R(+). Lenalidomide viene prodotta come miscela racemica. Lenalidomide è generalmente più solubile in solventi organici, ma presenta la massima solubilità in soluzione 0,1N di HCl.

Assorbimento

Lenalidomide viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale in volontari sani, in condizioni di digiuno, raggiungendo le concentrazioni plasmatiche massime tra 0,5 e 2 ore dopo l'assunzione della dose. Sia nei pazienti che nei volontari sani la concentrazione massima (C_{max}) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) aumentano proporzionalmente all'aumentare della dose. Dosi ripetute non provocano un accumulo significativo del medicinale. Nel plasma, la concentrazione relativa degli enantiomeri S- e R- di lenalidomide è all'incirca del 56% e del 44%, rispettivamente.

La co-somministrazione di un pasto ipercalorico e ad alto contenuto di grassi in volontari sani riduce l'entità dell'assorbimento, con conseguente diminuzione di circa il 20% dell'area sotto l'AUC e diminuzione del 50% della C_{max} nel plasma. Tuttavia, negli studi di registrazione principali sul mieloma multiplo e sulle sindromi mielodisplastiche, in cui sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di lenalidomide, il medicinale è stato somministrato senza considerare l'assunzione di cibo. Pertanto, lenalidomide può essere somministrata con o senza cibo.

Le analisi farmacocinetiche della popolazione indicano che il tasso di assorbimento di lenalidomide per via orale è simile tra i pazienti con mieloma multiplo, i pazienti con sindromi mielodisplastiche e i pazienti con linfoma mantellare.

Distribuzione

In vitro, lenalidomide marcata con ^{14}C si lega scarsamente alle proteine plasmatiche, con un valore medio rispettivamente del 23% e 29% in pazienti con mieloma multiplo e in volontari sani.

Lenalidomide è presente nel liquido seminale (< 0,01% della dose) dopo la somministrazione di 25 mg/giorno e il medicinale non è rilevabile nel liquido seminale di soggetti sani 3 giorni dopo la sospensione del medicinale (vedere paragrafo 4.4).

Biotrasformazione ed eliminazione

I risultati di studi di metabolismo umano condotti *in vitro* indicano che lenalidomide non è metabolizzata dagli enzimi del citocromo P450, suggerendo che è poco probabile che la somministrazione di lenalidomide insieme a medicinali che inibiscono gli enzimi del citocromo P450 possa produrre interazioni farmaco metaboliche nell'uomo. Studi *in vitro* indicano che lenalidomide non ha alcun effetto inibitorio su CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. È, quindi, improbabile che lenalidomide possa causare interazioni farmacologiche di rilevanza clinica, quando è somministrata in concomitanza con i substrati di questi enzimi.

Studi *in vitro* indicano che lenalidomide non è un substrato della proteina di resistenza del tumore alla mammella umana (BCRP), dei trasportatori della proteina di resistenza multifarmaco (MRP) MRP1, MRP2 o MRP3, dei trasportatori di anioni organici (OAT) OAT1 e OAT3, del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) OATP1B1, dei trasportatori di cationi organici (OCT) OCT1 e OCT2, della proteina di estrusione di farmaci e tossine (MATE) MATE1 e dei nuovi trasportatori di cationi organici (OCTN) OCTN1 e OCTN2.

Studi *in vitro* indicano che lenalidomide non ha un effetto inibitorio sulla pompa di esportazione dei sali biliari umana (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 e OCT2.

La maggior parte di lenalidomide viene eliminata attraverso l'escrezione urinaria. Il contributo dell'escrezione renale alla clearance totale in soggetti con funzionalità renale normale è risultato pari al 90%, mentre il 4% di lenalidomide viene eliminato nelle feci.

Lenalidomide è scarsamente metabolizzata, per cui l'82% della dose viene escreta immodificata nelle urine. Idrossi-lenalidomide e N-acetil-lenalidomide rappresentano rispettivamente il 4,59% e l'1,83% della dose escreta. La clearance renale di lenalidomide supera la velocità di filtrazione glomerulare, pertanto almeno in una certa misura essa viene attivamente secreta.

A dosi da 5 a 25 mg/giorno, l'emivita plasmatica è di circa 3 ore nei volontari sani e varia da 3 a 5 ore nei pazienti con mieloma multiplo, sindromi mielodisplastiche o linfoma mantellare.

Pazienti anziani

Non sono stati condotti studi clinici specifici per valutare la farmacocinetica di lenalidomide nei pazienti anziani. Le analisi farmacocinetiche di popolazione includevano pazienti di età compresa tra i 39 e gli 85 anni e indicano che l'età non influenza la clearance (concentrazione plasmatica) di lenalidomide. Poiché è più probabile che i pazienti anziani abbiano una riduzione della funzione renale, si deve usare cautela nella scelta della dose e si consiglia per prudenza di monitorare la funzione renale.

Compromissione renale

La farmacocinetica di lenalidomide è stata studiata in soggetti con compromissione renale causata da patologie non maligne. In questo studio sono stati utilizzati due metodi per la classificazione della funzionalità renale: clearance della creatinina urinaria misurata nell'arco di 24 ore e clearance della creatinina stimata con la formula di Cockcroft-Gault. I risultati indicano che, al diminuire della funzionalità renale (< 50 mL/min), la clearance totale di lenalidomide si riduce in misura proporzionale, determinando un aumento dell'AUC. L'AUC è risultata aumentata di circa 2,5, 4 e 5 volte rispettivamente nei soggetti con moderata compromissione renale, grave compromissione renale e malattia renale allo stadio terminale, rispetto al gruppo che ha considerato insieme i soggetti con funzione renale nella norma e quelli con lieve compromissione renale. L'emivita di lenalidomide è aumentata da circa 3,5 ore in soggetti con clearance della creatinina > 50 mL/min fino a oltre 9 ore in soggetti con funzionalità renale ridotta < 50 mL/min. La compromissione renale non altera tuttavia l'assorbimento orale di lenalidomide. La C_{max} è risultata simile tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale. Circa il 30% del farmaco presente nell'organismo è stato eliminato durante una singola seduta di dialisi di 4 ore. Gli aggiustamenti di dosaggio raccomandati per i pazienti con funzionalità renale alterata sono illustrati nel paragrafo 4.2.

Compromissione epatica

Le analisi farmacocinetiche di popolazione includevano pazienti con compromissione epatica lieve ($n = 16$, bilirubina totale da > 1 a $\leq 1,5 \times$ LSN (Limite Superiore della Norma) o AST $>$ LSN) e indicano che una compromissione epatica lieve non influenza la clearance (concentrazione nel plasma) di lenalidomide. Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione epatica da moderata a grave.

Altri fattori intrinseci

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicano che peso corporeo (33-135 kg), sesso, etnia e tipo di neoplasia ematologica (MM, MDS o MCL) non hanno un effetto clinicamente rilevante sulla clearance di lenalidomide nei pazienti adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

È stato condotto uno studio sullo sviluppo embriofetale in scimmie trattate con lenalidomide a dosi da 0,5 fino a 4 mg/kg/giorno. I risultati di tale studio hanno indicato che lenalidomide causa malformazioni esterne compreso l'orifizio anale non pervio e malformazioni delle estremità superiori e inferiori (parti delle estremità ricurve, accorciate, malformate, malrotate e/o assenti, oligo e/o

polidattilia) nella prole di scimmie femmine che avevano ricevuto il principio attivo durante la gestazione.

Nei singoli feti sono stati osservati anche diversi effetti viscerali (alterazione del colore, focolai arrossati in diversi organi, piccola massa incolore sopra la valvola atrio-ventricolare, cistifellea piccola, diaframma malformato).

Lenalidomide mostra un rischio potenziale di tossicità acuta; nei roditori, le dosi minime letali a seguito di somministrazione orale sono risultate > 2.000 mg/kg/giorno. La somministrazione orale ripetuta di 75, 150 e 300 mg/kg/giorno per un periodo fino a 26 settimane ha prodotto nei ratti, soprattutto femmine, un aumento reversibile della mineralizzazione della pelvi renale correlato al trattamento a tutti i livelli di dose. Il livello privo di effetti avversi osservabili (NOAEL, *no observed adverse effect level*) è stato considerato inferiore a 75 mg/kg/giorno, e risulta circa 25 volte maggiore dell'esposizione umana giornaliera in base ai valori dell'AUC. Nelle scimmie, la somministrazione orale ripetuta di 4 e 6 mg/kg/giorno per periodi fino a 20 settimane ha prodotto mortalità e tossicità significativa (sensibile calo ponderale, riduzione della conta dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine, emorragie in diversi organi, infiammazione del tratto gastrointestinale, atrofia del tessuto linfatico e del midollo osseo). Sempre nelle scimmie, la somministrazione orale ripetuta di 1 e 2 mg/kg/giorno, per periodi fino ad 1 anno, ha prodotto variazioni reversibili della cellularità del midollo osseo, una lieve riduzione nel rapporto cellulare mielo-eritroide e atrofia timica. È stata osservata una lieve riduzione della conta leucocitaria a 1 mg/kg/giorno, che corrisponde approssimativamente alla stessa dose nell'uomo, in base al confronto dei valori dell'AUC.

Studi di mutagenicità condotti *in vitro* (mutazione batterica, linfociti umani, linfoma murino, trasformazione nelle cellule embrionali di criceto siriano) e *in vivo* (test del micronucleo nel ratto) non hanno rivelato alcun effetto correlato al farmaco né a livello di geni, né a livello di cromosomi. Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con lenalidomide.

La tossicità sullo sviluppo è stata precedentemente studiata nei conigli. In questi studi, ai conigli sono stati somministrati per via orale 3, 10 e 20 mg/kg/giorno di lenalidomide. È stata osservata l'assenza del lobo intermedio del polmone alla dose di 10 e 20 mg/kg/giorno, con una correlazione con la dose, e rene ectopico alla dose di 20 mg/kg/giorno. Sebbene tali condizioni siano state osservate a dosaggi tossici per la madre, esse possono essere attribuibili a un effetto diretto. Alla dose di 10 e 20 mg/kg/giorno sono state anche osservate nei feti alterazioni dei tessuti molli e dello scheletro.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Sodio croscarmellosio
Magnesio stearato

Rivestimento della capsula

Revlimid 2,5 mg/10 mg/20 mg capsule rigide

Gelatina
Biossido di titanio (E171)
Indaco carminio (E132)
Ossido di ferro giallo (E172)

Revlimid 5 mg/25 mg capsule rigide

Gelatina
Biossido di titanio (E171)

Revlimid 7,5 mg capsule rigide

Gelatina

Biossido di titanio (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Revlimid 15 mg capsule rigide

Gelatina

Biossido di titanio (E171)

Indaco carminio (E132)

Inchiostro della dicitura

Gommalacca

Glicole propilenico (E1520)

Ossido di ferro giallo (E172)

Potassio idrossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in polivinilcloruro (PVC)/policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/foglio d'alluminio contenente 7 capsule rigide.

Revlimid 2,5 mg/5 mg/7,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg/25 mg capsule rigide

Confezione da 7 o 21 capsule. È possibile che non tutte le confezioni siano disponibili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le capsule non devono essere aperte o frantumate. Se la polvere di lenalidomide viene a contatto con la cute, la cute deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. Se la lenalidomide viene a contatto con le mucose, sciacquare accuratamente con acqua.

Gli operatori sanitari e coloro che prestano assistenza al paziente devono indossare guanti monouso quando manipolano il blister o la capsula.

I guanti devono essere poi rimossi con cautela per evitare l'esposizione della pelle, collocati in una busta in polietilene sigillabile e smaltiti in conformità alle normative locali. Lavare poi accuratamente le mani con acqua e sapone. Le donne in gravidanza accertata o sospetta non devono manipolare il blister o la capsula (vedere paragrafo 4.4).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere restituiti al farmacista per lo smaltimento sicuro in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Revlimid 2,5 mg capsule rigide

EU/1/07/391/005

EU/1/07/391/007

Revlimid 5 mg capsule rigide

EU/1/07/391/001

EU/1/07/391/008

Revlimid 7,5 mg capsule rigide

EU/1/07/391/006

EU/1/07/391/012

Revlimid 10 mg capsule rigide

EU/1/07/391/002

EU/1/07/391/010

Revlimid 15 mg capsule rigide

EU/1/07/391/003

EU/1/07/391/011

Revlimid 20 mg capsule rigide

EU/1/07/391/009

EU/1/07/391/013

Revlimid 25 mg capsule rigide

EU/1/07/391/004

EU/1/07/391/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 giugno 2007

Data del rinnovo più recente: 16 febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

16/11/2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Classificazione ai fini della fornitura: RNRL - Centro ospedaliero, oncologo, ematologo, internista

Classe di rimborsabilità: H

Revlimid 2,5 mg, 21 capsule - AIC n. 038016059/E: € 5.080 Prezzo ex factory (IVA esclusa):*
€ 8.384,03 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

Revlimid 2,5 mg, 7 capsule - AIC n. 038016073/E: € 1.693,33 Prezzo ex factory (IVA esclusa):*
€ 2.794,68 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

Revlimid 5 mg, 21 capsule - AIC n. 038016010/E: € 5.292 Prezzo ex factory (IVA esclusa):*
€ 8.733,92 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

Revlimid 5 mg, 7 capsule - AIC n. 038016085/E: € 1.764 Prezzo ex factory (IVA esclusa):*
€ 2.911,30 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

Revlimid 10 mg, 21 capsule - AIC n. 038016022/E: € 5.586 Prezzo ex factory (IVA esclusa):*
€ 9.219,13 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

Revlimid 10 mg, 7 capsule - AIC n. 038016109/E: € 1.862 Prezzo ex factory (IVA esclusa):*
€ 3.073,04 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

Revlimid 15 mg, 21 capsule - AIC n. 038016034/E: € 5.880 Prezzo ex factory (IVA esclusa):*
€ 9.704,35 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

Revlimid 15 mg, 7 capsule - AIC n. 038016111/E: € 1.960 Prezzo ex factory (IVA esclusa):*
€ 3.234,78 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

Revlimid 20 mg, 21 capsule - AIC n. 038016097/E: € 6.164 Prezzo ex factory (IVA esclusa):*
€ 10.173,07 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

Revlimid 25 mg, 21 capsule - AIC n. 038016046/E: € 6.447 Prezzo ex factory (IVA esclusa):*
€ 10.640,13 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

Revlimid 20 mg, 7 capsule AIC n. 038016135/E: € 2.054,67 Prezzo ex-factory (IVA esclusa):*
€ 3.391,02 Prezzo al pubblico (IVA inclusa)*

Revlimid 25 mg, 7 capsule - AIC n. 038016147/E: € 2.149,00 Prezzo ex-factory (IVA esclusa):*
€ 3.546,69 Prezzo al pubblico (IVA inclusa) *

* al lordo delle scontistiche di legge e negoziali

L'indicazione "Revlimid in regime terapeutico di associazione con melfalan e prednisone per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo non precedentemente trattato che non sono eleggibili al trapianto" NON è rimborsata dal SSN.