

[Schede Cartacee](#)[Guida al Sistema](#)[Normativa](#)

INDICE GENERALE

Per visualizzare l'argomento desiderato cliccare sulla relativa voce.

- 01.0 [Denominazione del medicinale](#)
- 02.0 [Composizione qualitativa e quantitativa](#)
- 03.0 [Forma farmaceutica](#)
- 04.0 [Informazioni cliniche](#)
 - 04.1 [Indicazioni terapeutiche](#)
 - 04.2 [Posologia e modo di somministrazione](#)
 - 04.3 [Controindicazioni](#)
 - 04.4 [Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso](#)
 - 04.5 [Interazioni](#)
 - 04.6 [Gravidanza e allattamento](#)
 - 04.7 [Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine](#)
 - 04.8 [Effetti indesiderati](#)
 - 04.9 [Sovradosaggio](#)
- 05.0 [Proprietà farmacologiche](#)
 - 05.1 [Proprietà farmacodinamiche](#)
 - 05.2 [Proprietà farmacocinetiche](#)
 - 05.3 [Dati preclinici di sicurezza](#)
- 06.0 [Informazioni farmaceutiche](#)
 - 06.1 [Eccipienti](#)
 - 06.2 [Incompatibilità](#)
 - 06.3 [Periodo di validità](#)
 - 06.4 [Speciali precauzioni per la conservazione](#)
 - 06.5 [Natura e contenuto della confezione](#)
 - 06.6 [Precauzioni particolari per lo smaltimento](#)
- 07.0 [Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio](#)
- 08.0 [Numero\(i\) di iscrizione nel registro comunitario dei medicinali](#)
- 09.0 [Regime di dispensazione al pubblico](#)
- 10.0 [Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione](#)
- 11.0 [Tabella di appartenenza dpr 309/90](#)
- 12.0 [Data di revisione del testo](#)

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revlimid 15 mg capsule rigide



02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA



Ogni capsula contiene 15 mg di lenalidomide.

Eccipiente:

Ogni capsula contiene 289 mg di lattosio anidro.

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

03.0 FORMA FARMACEUTICA



Capsula rigida.

Capsule di colore blu chiaro/bianco, con la dicitura "REV 15 mg".

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE



04.1 Indicazioni terapeutiche

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

04.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e monitorata sotto la supervisione di medici esperti nel trattamento del mieloma multiplo (MM).

Somministrazione

Le capsule di Revlimid devono essere assunte ogni giorno, più o meno alla stessa ora. Le capsule non devono essere spezzate o masticate, ma devono essere inghiottite intere, preferibilmente con acqua, con o senza assunzione di cibo. 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.

Dosaggio raccomandato

La dose iniziale raccomandata è di 25 mg di lenalidomide per via orale una volta al giorno nei giorni 1-21 di cicli ripetuti di 28 giorni. La dose raccomandata di desametasone è di 40 mg per via orale una volta al giorno nei giorni 1-4, 9-12 e 17-20 di ogni ciclo di 28 giorni per i primi 4 cicli di terapia e successivamente di 40 mg una volta al giorno nei giorni 1-4 ogni 28 giorni. Il dosaggio può essere proseguito o modificato in base ai risultati clinici e di laboratorio (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento con la lenalidomide non deve essere iniziato se la conta assoluta dei neutrofili (ANC) $< 1.0 \times 10^9/l$, e/o la conta piastrinica $< 75 \times 10^9/l$, oppure, in funzione dell'infiltrazione del midollo osseo da parte delle plasmacellule, se la conta piastrinica $< 30 \times 10^9/l$.

Aggiustamenti della dose raccomandati durante il trattamento e alla ripresa del trattamento Come riassunto nelle tabelle successive, si raccomandano aggiustamenti della dose per il trattamento della neutropenia di grado 3 o 4 o della trombocitopenia, oppure di qualsiasi effetto tossico di grado 3 o 4 che si ritenga correlato alla lenalidomide.

- Livelli di riduzione della dose

Dose iniziale	25 mg
Dosaggio 1	15 mg
Dosaggio 2	10 mg
Dosaggio 3	5 mg

- Conta piastrinica

Se le piastrine	Si raccomanda di
Inizialmente scendono a $< 30 \times 10^9/l$	Interrompere il trattamento con lenalidomide
Ritornano a $\geq 30 \times 10^9/l$	Riprendere lenalidomide al dosaggio 1
Per ogni calo successivo al di sotto di $30 \times 10^9/l$	Interrompere il trattamento con lenalidomide
Ritornano a $= 30 \times 10^9/l$	Riprendere lenalidomide al dosaggio successivo più basso (dosaggio 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 i neutrofili	Si raccomanda di
Inizialmente scendono a $< 0,5 \times 10^9/l$	Interrompere il trattamento con lenalidomide
Ritornano a $\geq 0,5 \times 10^9/l$ se la neutropenia è l'unica tossicità osservata	Riprendere lenalidomide al dosaggio iniziale una volta al giorno
Ritornano a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	

se si osservano tossicità ematologiche dose-dipendenti diverse da neutropenia	Riprendere lenalidomide al dosaggio 1 una volta al giorno.
Per ogni calo successivo al di sotto di $0,5 \times 10^9/l$	Interrompere il trattamento con lenalidomide.
Ritornano a $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Riprendere lenalidomide al dosaggio successivo più basso (dosaggio 2 o 3) una volta al giorno. Non scendere al di sotto della dose di 5 mg una volta al giorno.

In caso di neutropenia, il medico deve valutare la possibilità di utilizzare fattori di crescita nella gestione del paziente.

Pazienti pediatrici

Non c'è esperienza sull'uso di Revlimid nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, lenalidomide non deve essere utilizzata in età pediatrica (0-17 anni).

Pazienti anziani

Gli effetti dell'età sulla farmacocinetica della lenalidomide non sono stati studiati. La lenalidomide è stata utilizzata in studi clinici condotti su pazienti con mieloma multiplo fino a 86 anni d'età (vedere paragrafo 5.1). La percentuale di pazienti 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. Poiché i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di presentare una funzionalità renale ridotta, è necessario porre particolare attenzione nella scelta del dosaggio ed eseguire per prudenza un monitoraggio della funzionalità renale.

Uso in pazienti con funzionalità renale alterata

La lenalidomide viene sostanzialmente escreta attraverso i reni, pertanto è necessario porre particolare attenzione nello scegliere il dosaggio ed è consigliabile un monitoraggio della funzionalità renale.

Nei pazienti con funzionalità renale alterata, all'inizio della terapia, si raccomandano i seguenti aggiustamenti della dose.

Funzionalità renale (CLcr)	Aggiustamenti della dose
Lieve insufficienza renale (CLcr ≥ 50 ml/min)	25 mg una volta al giorno (dose completa)
Moderata insufficienza renale	10 mg una volta al giorno*

($30 \geq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	
Grave insufficienza renale ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, senza necessità di dialisi)	15 mg a giorni alterni
Malattia renale allo stadio finale (ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, con necessità di dialisi)	15 mg, 3 volte alla settimana dopo ogni dialisi

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

Uso in pazienti con funzionalità epatica alterata

La lenalidomide non è stata formalmente studiata in pazienti con funzionalità epatica alterata e non vi sono specifiche raccomandazioni di dosaggio.

04.3 Controindicazioni

- Donne in stato di 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).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Precauzioni in caso di gravidanza

La lenalidomide è strutturalmente correlata alla talidomide, un principio attivo con noto effetto teratogeno nell'uomo, che causa gravi difetti congeniti potenzialmente letali. Non si può escludere un effetto teratogeno della lenalidomide in caso di assunzione durante la gravidanza.

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
- Insufficienza ovarica prematura confermata da un ginecologo
- Precedente salpingo-ovariectomia bilaterale o isterectomia
- Genotipo XY, sindrome di Turner, agenesi uterina.

*L'amenorrea conseguente una terapia antitumorale non esclude la potenziale fertilità.

Orientamento

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

- La paziente è consapevole del potenziale rischio teratogeno per il feto
- La paziente è consapevole della necessità di adottare metodi contraccettivi efficaci, senza interruzione, 4 settimane prima di iniziare il trattamento, per l'intera durata del trattamento e fino a 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 la lenalidomide, a seguito di un test di gravidanza negativo
- La paziente è consapevole della necessità e accetta di sottoporsi a test di gravidanza 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 della lenalidomide

Per quanto riguarda i pazienti di sesso maschile che assumono lenalidomide, non sono disponibili dati clinici sulla presenza di lenalidomide nel liquido seminale umano. I pazienti di sesso maschile che assumono lenalidomide devono soddisfare le seguenti condizioni:

- Essere consapevoli del potenziale rischio teratogeno in caso di attività sessuale con una donna potenzialmente fertile
- Essere consapevoli della necessità di utilizzare profilattici in caso di attività sessuale con una donna potenzialmente fertile.

In caso di donne potenzialmente fertili, il medico prescrittore 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

Contraccezione Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace per 4 settimane prima della terapia, durante la terapia e fino a 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)
- Deposito di Medrossiprogesterone acetato
- Sterilizzazione tramite legatura delle tube
- 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 e desametasone, è sconsigliato l'uso di contraccettivi orali di tipo combinato (vedere anche paragrafo 4.5). Se sta attualmente assumendo un contraccettivo orale di tipo combinato, la paziente 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 affette da neutropenia o trombocitopenia.

Test di gravidanza In accordo con la pratica locale, in pazienti potenzialmente fertili, si devono eseguire, sotto controllo medico, test di gravidanza, con una sensibilità minima di 25 UI/ml, secondo le modalità descritte di seguito.

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 prescrittore. Il test deve garantire che la paziente non sia in stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento con lenalidomide.

Follow-up e termine del trattamento

Un test di gravidanza sotto controllo medico deve essere ripetuto ogni 4 settimane, comprese 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 prescrittore.

Pazienti di sesso maschile

Non è noto se la lenalidomide sia presente nel liquido seminale umano. Pertanto tutti i pazienti di sesso maschile 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 età potenzialmente fertile e non utilizzi alcun metodo anticoncezionale.

Ulteriori precauzioni di impiego

Idealmemente, il test di gravidanza, la prescrizione e la dispensazione del medicinale dovrebbero avvenire nello stesso giorno. La lenalidomide deve essere dispensata entro un massimo di 7 giorni dalla data di prescrizione.

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

I pazienti non devono donare il sangue o il seme durante la terapia con lenalidomide e per almeno una settimana dopo l'interruzione del trattamento.

Materiale educativo

Per aiutare i pazienti ad evitare l'esposizione del feto alla lenalidomide, il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio fornirà materiale educativo al personale medico, al fine di rafforzare le avvertenze sulla potenziale teratogenicità della 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 fornire a tutti i pazienti, alle donne potenzialmente fertili e, se appropriato, ai pazienti di sesso maschile, informazioni complete sul rischio potenziale di teratogenicità e sulle rigorose misure di prevenzione della gravidanza, come specificato nel Programma di Prevenzione della Gravidanza. Ulteriori avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tromboembolia venosa

Nei pazienti con mieloma multiplo, la combinazione di lenalidomide e desametasone è associata a un aumentato rischio di trombosi venosa profonda (TVP) ed embolia polmonare (EP) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In questi pazienti, anche la somministrazione concomitante di agenti eritropoietici o una precedente anamnesi di TVP 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 13 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 quali eparina a basso peso molecolare o warfarina, 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.

Neutropenia e trombocitopenia

Nei pazienti con mieloma multiplo, la combinazione 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). I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente la comparsa di episodi febbrili. In tal caso può rendersi necessaria una 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.

Nei pazienti con mieloma multiplo, la combinazione 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). I pazienti e i medici devono tenere sotto osservazione i segni e i sintomi di sanguinamento, tra cui petecchie ed epistassi. Può rendersi necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

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; i test devono essere eseguiti prima dell'inizio della terapia, quindi una volta a settimana, durante le prime 8 settimane di trattamento con lenalidomide, e, successivamente, una volta al mese.

Le tossicità principali che limitano il dosaggio di lenalidomide includono neutropenia e trombocitopenia. Si raccomanda pertanto cautela nella somministrazione concomitante di lenalidomide con altri agenti mielosoppressivi.

Insufficienza renale

La lenalidomide viene sostanzialmente escreta attraverso i reni. Pertanto in pazienti con insufficienza renale si deve porre particolare attenzione nella scelta della dose ed è consigliabile un monitoraggio della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

Funzionalità tiroidea

Poiché sono stati osservati casi di ipotiroidismo, si consiglia di valutare la possibilità di monitorare la funzionalità tiroidea.

Neuropatia periferica

La lenalidomide è strutturalmente correlata alla talidomide, che è nota causare una grave neuropatia periferica. Al momento attuale, non è possibile escludere un effetto neurotossico potenziale della lenalidomide, associato ad un impiego a lungo termine.

Intolleranza al lattosio

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

Capsule non utilizzate

I pazienti devono essere avvertiti di non dare mai questo medicinale ad altre persone e di restituire al farmacista le capsule non utilizzate alla fine del trattamento.

04.5 Interazioni

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. È noto che il 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).

I risultati di studi clinici condotti in vitro sul metabolismo umano indicano che la lenalidomide non è metabolizzata dagli enzimi del citocromo P450; questi dati suggeriscono che la somministrazione di lenalidomide insieme a medicinali che inibiscono gli enzimi del citocromo P450 ha scarse probabilità di produrre interazioni metaboliche nell'uomo. Studi in vitro indicano che la lenalidomide non ha alcun effetto inibitorio su CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

Warfarina

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-warfarina. La somministrazione concomitante di una singola dose di 25 mg di warfarina non ha prodotto alcun effetto sulla farmacocinetica della lenalidomide.

Tuttavia non è noto se esiste un'interazione durante l'uso clinico (trattamento concomitante con desametasone). Il desametasone è un induttore enzimatico da debole a moderato e i suoi effetti sulla warfarina non sono noti. Si consiglia un attento monitoraggio della concentrazione di warfarina durante il trattamento.

Digossina

La somministrazione concomitante di 10 mg/giorno di lenalidomide ha aumentato del 14% l'esposizione plasmatica alla 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 nella situazione terapeutica (dosi superiori di lenalidomide e trattamento concomitante con desametasone). Pertanto, durante il trattamento con lenalidomide, è consigliato il monitoraggio della concentrazione di digossina.

04.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4)

La lenalidomide è strutturalmente correlata alla talidomide, un principio attivo

con noto effetto teratogeno nell'uomo, che causa gravi difetti congeniti potenzialmente letali. Non si può escludere un effetto teratogeno della lenalidomide.

Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte alla lenalidomide. Gli studi su animali hanno evidenziato una tossicità embriofetale (vedere paragrafo 5.3). La lenalidomide è pertanto controindicata durante la gravidanza.

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 presso un medico specialista o un esperto in teratologia per valutazione e consiglio.

Per quanto riguarda i pazienti di sesso maschile che assumono lenalidomide, non sono disponibili dati clinici sulla presenza di lenalidomide nel liquido seminale umano. I pazienti di sesso maschile che assumono lenalidomide devono pertanto utilizzare profilattici se la loro partner è potenzialmente fertile e non utilizza nessun metodo anticoncezionale.

Allattamento

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

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. La lenalidomide può avere un'effetto lieve o moderato sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Sono stati riportati affaticamento, capogiri, sonnolenza e visione offuscata durante il trattamento con lenalidomide. Si raccomanda pertanto cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

04.8 Effetti indesiderati

In due studi di fase III 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. La durata mediana dell'esposizione al trattamento di studio è stata significativamente più lunga (44,0 settimane) nel gruppo trattato con lenalidomide/desametasone rispetto a quella del gruppo trattato con placebo/desametasone (23,1 settimane). Questa differenza è stata imputata a una minore frequenza di interruzioni della terapia in studio, dovuta alla minore frequenza di progressione della malattia nei pazienti esposti a lenalidomide/desametasone (39,7%) rispetto ai pazienti trattati con placebo/desametasone (70,4%).

325 pazienti (92%) del gruppo trattato con lenalidomide/desametasone hanno riportato almeno una reazione avversa rispetto a 288 pazienti (82%) del gruppo trattato con placebo/desametasone.

Le reazioni avverse più gravi sono state:

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

Le reazioni avverse più frequentemente osservate che si sono verificate con maggiore frequenza nel gruppo trattato con lenalidomide/desametasone rispetto al gruppo trattato con placebo/desametasone sono state neutropenia, (39,4%), affaticamento (27,2%), astenia (17,6%), stipsi (23,5%), crampi muscolari (20,1%), trombocitopenia (18,4%), anemia (17,0%), diarrea (14,2%) e esantema (10,2%).

Le reazioni avverse osservate in pazienti trattati con lenalidomide/desametasone sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli eventi avversi sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue: molto comune (= 1/10); comune (= 1/100, < 1/10); non comune (= 1/1.000, < 1/100); raro (= 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000 comprese segnalazioni isolate). Nella maggioranza dei casi non vi sono state differenze significative nell'incidenza di reazioni avverse specifiche tra i due gruppi di trattamento. Soltanto le reazioni avverse contrassegnate con * si sono verificate con frequenza significativamente maggiore nel gruppo trattato con lenalidomide/desametasone rispetto al gruppo trattato con placebo/desametasone.

Reazioni Avverse al farmaco (RA) osservate in pazienti trattati con lenalidomide/desametasone:

Esami diagnostici

Non comune:

Prolungamento del tempo di protrombina, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata, aumentato INR (International Normalised Ratio), aumento della concentrazione ematica di fosfatasi alcalina, incremento della concentrazione ematica di lattato deidrogenasi, incremento della proteina C-reattiva, test positivo per gli anticorpi anti-citomegalovirus.

Patologie cardiache

Comune:

Fibrillazione atriale, palpitazioni

Non comune:

Insufficienza cardiaca congestizia, edema polmonare, insufficienza della valvola cardiaca, flutter atriale, aritmia, extrasistoli ventricolari, bradicardia, tachicardia, intervallo QT prolungato, tachicardia sinusale

Patologie congenite, familiari e genetiche

Non comune:

Anomalie cromosomiche

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune:

Neutropenia*, trombocitopenia*, anemia*

Comune:

Neutropenia febbrile, pancitopenia, leucopenia*, linfocitopenia*

Non comune:

Granulocitopenia, anemia emolitica, anemia emolitica autoimmune, emolisi, ipercoagulazione, coagulopatia, monocitopenia, leucocitosi, linfadenopatia

Patologie del sistema nervoso

Comune:

Accidente cerebrovascolare, sincope, neuropatia periferica, neuropatia, neuropatia sensoriale periferica, capogiri, ageusia, disgeusia, parestesia, cefalea, tremore, ipoestesia*, sonnolenza, compromissione della memoria

Non comune:

Emorragia intracranica, trombosi del seno venoso intracranico, ictus trombotico, ischemia cerebrale, attacco ischemico transitorio, leucoencefalopatia, neurotossicità, polineuropatia, neuropatia motoria periferica, disestesia, afonia, disfonia, disturbi dell'attenzione, atassia, disturbi dell'equilibrio, capogiro posturale, sensazione di bruciore, dolore radicolare cervicale, discinesia, iperestesia, disfunzione motoria, sindrome miastenica, parestesia orale, iperattività psicomotoria, anosmia

Patologie dell'occhio

Comune:

Visione offuscata, cataratta, riduzione dell'acuità visiva, aumento della lacrimazione

Non comune:

Cecità, arteriosclerosi retinica, trombosi della vena retinica, cheratite, disturbo visivo, edema delle palpebre, congiuntivite, prurito agli occhi, occhi arrossati, irritazione oculare, secchezza oculare

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune:

Vertigini

Non comune:

Sordità, ipoacusia, tinnito, otalgia, prurito auricolare

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune:

Embolia polmonare, dispnea*, dispnea da sforzo, bronchite, tosse, faringite, nasofaringite, raucedine, singhiozzo

Non comune:

Broncopneumopatia, asma, sofferenza respiratoria, congestione del polmone, dolore pleurítico, congestione nasale, ipersecrezione delle vie aeree superiori, laringite, congestione sinusale, sinusite, rinorrea, gola secca

Patologie gastrointestinali Molto comune:

Stipsi, diarrea, nausea, aumento e perdita di peso

Comune:

Vomito, dispepsia, dolori nella parte superiore dell'addome, gastrite, distensione addominale, dolore addominale, stomatite, secchezza delle fauci, flatulenza

Non comune:

Emorragia gastrointestinale, emorragia da ulcera peptica, esofagite, malattia da reflusso gastro-esofageo, colite, infiammazione del cieco, gastroduodenite, aptialismo, proctite, gastroenterite, dolore esofageo, disfagia, odinofagia, emorroidi, fastidio epigastrico, stomatite aftosa, cheilite, glossodinia, gengivite, ulcerazione delle labbra, ulcerazione della lingua, dolore orale, mal di denti, sensibilità dei denti, sanguinamento gengivale,

ipoestesia orale, dolore alle labbra, lingua patinata

Patologie renali e urinarie Comune:

Insufficienza renale

Non comune:

Insufficienza renale acuta, frequenza della minzione, necrosi tubulare renale, cistite, ematuria, ritenzione urinaria, disuria, sindrome di Fanconi acquisita, incontinenza urinaria, poliuria, urea plasmatica aumentata, creatininemia aumentata, nicturia

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune:

Rash*

Comune:

Edema della faccia, cute secca, prurito*, eritema, follicolite, iperpigmentazione della cute, esantema, iperidrosi, sudorazione notturna, alopecia

Non comune:

Eritema nodoso, orticaria, eczema, eritrosi, esantema eritematoso, esantema pruriginoso, esantema papulare, ipercheratosi, contusione, fissurazioni cutanee, acne, dermatite acneiforme, lichen sclerosus, ulcerazione da decubito, pigmentazione del labbro, prurito, rosacea, reazione di fotosensibilità, dermatite seborroica, sensazione di bruciore alla cute, esfoliazione della cute, depigmentazione della cute

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto

comune:

Spasmi muscolari*, debolezza muscolare

Comune:

Miopatia steroidea, miopatia, mialgia, artralgia, mal di schiena, dolore osseo, dolore agli arti, dolore toracico muscolo-scheletrico, edema periferico

Non comune:

Osteonecrosi, atrofia muscolare, amiotrofia, dolore ai piedi, spasmi muscolari, dolori muscolo-scheletrici, crampi notturni, dolore inguinale, dolore alla mascella, dolore al collo, spondilite, rigidità articolare, gonfiore articolare, rigidità muscoloscheletrica, sensazione di fastidio agli arti, deformazioni delle dita del piede, gonfiore locale

Patologie endocrine

Comune:

Sintomi Cushingoide-simili

Non comune:

Soppressione surrenale, insufficienza surrenale, ipotiroidismo acquisito, aumento e diminuzione dell'ormone stimolante la tiroide, irsutismo Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune:

Iperglicemia, anoressia, ipocalcemia, ipokaliemia, disidratazione, ipomagnesiemia, ritenzione di liquidi

Non comune:

Acidosi metabolica, diabete mellito, iponatriemia, ipercalcemia, iperuricemia, ipoalbuminemia, cachessia, ritardo nella crescita, gotta, ipofosfatemia, iperfosfatemia, aumento dell'appetito

Infezioni e infestazioni Comune:

Polmonite*, infezione delle basse vie respiratorie, Herpes zoster, Herpes

simplex, infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie superiori, sinusite, candidiasi orale, infezione orale micotica.

Non comune:

Shock settico, meningite, sepsi neutropenica, sepsi, sepsi da Escherichia coli, sepsi da Clostridium difficile, batteriemia da Enterobacter, endocardite subacuta, broncopolmonite, polmonite lobare, polmonite batterica, polmonite da pneumococco, polmonite da Pneumocystis carinii, polmonite atipica primaria, bronchite acuta, infezione dell'apparato respiratorio, Herpes zoster oftalmico, nevralgia post-erpetica, prostatite, broncosinusite, candidiasi esofagea, borsite infettiva, erisipela, cellulite, ascesso dentale, sinusite cronica, acne, esantema pustoloso, otite, infezione micotica, candidiasi genitale, infezione da candida, influenza, infezione da tigna, infezione micotica ai piedi, verruche anali

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Non comune:

Complicazione delle ferite

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Non comune:

Carcinoma basocellulare, glioblastoma multiforme

Patologie vascolari

Comune:

Trombosi venosa profonda*, trombosi venosa di un arto, ipotensione*, ipertensione*, ipotensione ortostatica, vampate di calore

Non comune:

Collasso circolatorio, trombosi, ischemia, ischemia periferica, claudicazione intermittente, flebite, pallore, petecchie, ematoma, sindrome post-trombotica, tromboflebite, tromboflebite superficiale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune:

Affaticamento*, astenia*, edema periferico

Comune:

Piressia, brividi, infiammazione della mucosa, edema, letargia, malessere

Non comune:

Iperpiressia, dolore toracico, fastidio al torace, dolore, difficoltà a camminare, alterazione dell'andatura, sete, sensazione di pressione al torace, sensazione di freddo, sensazione di nervosismo, malattia simil-influenzale, massa sottomandibolare, cadute, difficoltà di cicatrizzazione

Disturbi del sistema immunitario

Non comune:

Ipogammaglobulinemia acquisita

Patologie epatobiliari

Non comune:

test di funzionalità epatica alterati, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, bilirubinemia aumentata

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Comune:

Disfunzione erettile, ginecomastia, metrorragia, dolore del capezzolo

Disturbi psichiatrici

Molto comune:

Insonnia

Comune:

Stato confusionale, allucinazioni, depressione, aggressività, agitazione, alterazioni dell'umore, ansia, nervosismo, irritabilità, umore alterato

Non comune:

Disturbo psicotico, ipomania, percezione delirante, alterazioni dello stato mentale, disturbi del sonno, sogni anormali, stato depressivo, labilità affettiva, apatia, perdita della libido, incubi, alterazione della personalità, attacchi di panico, irrequietezza

04.9 Sovradosaggio

Non esiste alcuna esperienza specifica nella gestione del sovradosaggio da lenalidomide nei pazienti con mieloma multiplo, sebbene in studi di determinazione della dose alcuni pazienti siano stati esposti a dosaggi fino a 50 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.

05.0 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE



05.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente immunomodulante. Codice ATC: L04 AX04.

Il meccanismo d'azione della lenalidomide include proprietà anti-neoplastiche, anti-angiogeniche, pro-eritropoietiche e immunomodulatorie. Nello specifico, la lenalidomide inibisce la proliferazione di specifiche cellule tumorali ematopoietiche (comprese le plasmacellule tumorali del MM 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 NKT; inibisce l'angiogenesi bloccando la migrazione e l'adesione delle cellule endoteliali e la formazione di microvasi; aumenta la produzione di emoglobina fetale da parte delle cellule staminali ematopoietiche CD34+, e inibisce la produzione di citochine proinfiammatorie (ad es. TNF- α e IL-6) da parte dei monociti.

Studi clinici

L'efficacia e la sicurezza della lenalidomide sono state valutate in due studi di fase III multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, a gruppi paralleli (MM-009 e MM-010) sulla terapia con lenalidomide in combinazione 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 lenalidomide/desametasone e 176 nel gruppo trattato con placebo/desametasone. Nello studio MM-010 sono stati valutati complessivamente 351 pazienti: 176 nel gruppo trattato con lenalidomide/desametasone e 175 nel gruppo trattato con placebo/desametasone.

In entrambi gli studi, i gruppi trattati con lenalidomide/desametasone e placebo/desametasone 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 la performance status valutata 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 lenalidomide/desametasone 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). In entrambi gli studi, anche i tassi di risposta completa (CR, complete response) e di risposta globale (OR, overall response) nel gruppo trattato con lenalidomide/desametasone sono stati significativamente superiori rispetto a quelli del gruppo trattato con desametasone/placebo. 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/desametasone di ricevere il trattamento combinato lenalidomide/desametasone.

Nella tabella 1 sono riportati i tassi di risposta basati sulla valutazione delle risposte migliori degli studi MM-009 e MM-010.

In un'analisi congiunta di follow-up condotta sui due studi MM-009 e MM-010 ($n = 704$), il TTP mediano è stato di 48,3 settimane (95% CI: 41,1, 60,1) nei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone ($n = 353$) rispetto alla mediana di 20,1 settimane (95% CI: 19,9, 20,7) nei pazienti trattati con placebo/desametasone ($n = 351$). La durata mediana della sopravvivenza libera da progressione (PFS, progression free survival) è stato di 47,3 settimane (95% CI: 36,9, 58,4) nei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto al tempo mediano di 20,1 settimane (95% CI: 18,1, 20,3) nei pazienti trattati con placebo/desametasone. La durata mediana del trattamento è stata di 28,1 settimane (min: 0,1, max: 110,7). In entrambi gli studi, i tassi di risposta completa (CR), risposta parziale (PR, partial response) e risposta globale (OR) nel gruppo trattato con lenalidomide/desametasone sono stati significativamente più elevati rispetto a quelli del gruppo trattato con desametasone/placebo. La sopravvivenza globale (OS, overall survival) nei due studi congiunti a un anno

dall'inizio del trattamento è stata dell'82% nei pazienti trattati con lenalidomide/desametasone rispetto al 75% nei pazienti trattati con placebo/desametasone, con una durata mediana di follow-up di 98,0 settimane (min: 0,3, max: 163,3). Malgrado il fatto che 170 dei 351 pazienti randomizzati al trattamento con placebo/desametasone siano stati sottoposti a terapia con lenalidomide/desametasone, dopo aver tolto la cecità, l'analisi congiunta della sopravvivenza globale ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza statisticamente significativo per il gruppo lenalidomide/desametasone rispetto al gruppo placebo/desametasone (hazard ratio = 0,75, 95% CI = [0,59, 0,95], p = 0,015). Nella tabella 1 sono riportati i risultati chiave dell'analisi congiunta di follow-up dei due studi MM-009 e MM-010.

Tabella 1: Riassunto dei risultati delle analisi di efficacia alla data in cui è stata tolta la cecità degli studi — Studi MM-009 e MM-010

Endpoint	len/des (n = 353)	placebo/des (n = 351)	<i>Hazard ratio/odd ratio^a, 95% CI, valore p</i>
Tempo mediano alla progressione della malattia [settimane] [95% CI]	48,3 [41,1,60,1]	20,1 [19,9, 20,7]	0,35 [0,29, 0,43] p < 0,001 ^b
Risposta globale (OR)[n, %]	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13, 0,25], p < 0,001 ^c
Risposta completa (CR)[n, %]	53 (15,0)	7 (2,0)	0,12 [0,05,0,26], p < 0,001 ^c
Risposta parziale (PR)[n, %]	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21, 0,42], p < 0,001 ^c
Durata mediana della sopravvivenza libera da progressione [settimane] [95% CI]	47,3 [36,9,58,4]	20,1 [18,1, 20,3]	0,38 [0,32, 0,46] p < 0,001 ^b
Sopravvivenza globale a 1 anno	82%	75%	0,75 [0,59, 0,95] p = 0,015 ^b

^a: Per TTP, PFS e OS viene fornito l'hazard ratio; per i tassi di risposta viene fornito l'odd ratio. Un valore inferiore ad 1 in combinazione con un valore di p inferiore a 0,025 indica una superiorità di len/des rispetto a placebo/des

^b: Analisi univariata a una coda

^c: Test chi quadro con correzione per continuità a una coda

05.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

Quando somministrata a volontari sani, la lenalidomide viene rapidamente assorbita dopo somministrazione orale, raggiungendo le concentrazioni plasmatiche massime tra 0,625 e 1,5 ore dopo l'assunzione della dose. La somministrazione concomitante di cibo non altera l'entità dell'assorbimento. 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 principio attivo. Nel plasma, l'esposizione relativa degli enantiomeri S- e R- della lenalidomide è all'incirca del 56% e del 44%, rispettivamente.

Distribuzione

In vitro, la lenalidomide marcata con ¹⁴C si lega scarsamente alle proteine plasmatiche, con un valore medio rispettivamente del 22,7% e 29,2% in pazienti con mieloma multiplo e in volontari sani.

Metabolismo ed escrezione

Studi in vitro indicano che la lenalidomide non ha alcun effetto inibitorio su CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A.

La maggior parte della lenalidomide viene eliminata immodificata attraverso l'escrezione renale. Il contributo dell'escrezione renale alla clearance totale in soggetti con funzione renale normale è risultato pari al 65-85%. È stato osservato che l'emivita di eliminazione aumenta con la dose, da circa 3 ore per una dose di 5 mg fino a circa 9 ore per dosi superiori a 400 mg (è probabile che la dose più elevata fornisca una stima migliore del t_{1/2}). I livelli di steady-state vengono raggiunti al giorno 4.

Analisi farmacocinetiche condotte in pazienti con funzionalità renale alterata indicano, che al diminuire della funzionalità renale (< 50 ml/min), la clearance totale del farmaco si riduce in misura proporzionale, determinando un aumento dell'AUC. L'emivita della 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. L'insufficienza renale non altera tuttavia l'assorbimento orale della lenalidomide. La C_{max} è risultata simile tra soggetti sani e pazienti con insufficienza renale. Gli aggiustamenti di dosaggio raccomandati per i pazienti con funzionalità renale alterata sono illustrati nel paragrafo 4.2.

Analisi farmacocinetiche basate sugli studi nel mieloma multiplo indicano che la lenalidomide viene rapidamente assorbita a tutti i livelli di dose, raggiungendo le concentrazioni plasmatiche massime tra 0,5 e 4,0 ore dopo l'assunzione della dose nei giorni 1 e 28. Nei pazienti affetti da mieloma multiplo, i valori di C_{max} e AUC aumentano in misura proporzionale alla dose, a seguito di somministrazione di dosi singole e multiple. In base a valori di C_{max} e di AUC, l'esposizione dei pazienti con mieloma multiplo risulta leggermente più elevata rispetto ai volontari sani di sesso maschile, dal momento che il rapporto clearance/frazione biodisponibile di un farmaco (CL/F) in pazienti con mieloma multiplo è inferiore a quello riportato in volontari sani

(circa 200 ml/min vs. 300 ml/min). Questo risultato è coerente con l'alterazione della funzionalità renale dei pazienti con mieloma multiplo, probabilmente come conseguenza dell'età (l'età media dei pazienti è di 58 anni rispetto ai 29 anni dei volontari sani) e della patologia.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

La lenalidomide mostra un rischio potenziale di tossicità acuta; nei roditori, le dosi minime letali a seguito di somministrazione orale sono risultate > 2000 mg/kg/giorno. Per tutte le dosi, la somministrazione orale multipla di 75, 150 e 300 mg/kg/giorno fino a 26 settimane ha prodotto nei ratti, soprattutto femmine, un aumento reversibile della mineralizzazione della pelvi renale correlato al trattamento. 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'esposizione 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 nella atrofia timica. È stata osservata una lieve soppressione della conta leucocitaria a 1 mg/kg/giorno, che corrisponde approssimativamente alla stessa dose nell'uomo, in base alla comparazione 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.

Uno studio condotto sulla fertilità e sullo sviluppo iniziale dell'embrione in ratti di sesso maschile e femminile, con somministrazione fino a 500 mg/kg/giorno di lenalidomide, non ha evidenziato alcuna tossicità per i genitori, né alcun effetto avverso sulla fertilità o sullo sviluppo iniziale dell'embrione. La tossicità sullo sviluppo è stata studiata in ratti e conigli. Nei ratti, la lenalidomide si è dimostrata non teratogena a dosi orali fino a 500 mg/kg/giorno. Ciononostante, questa specie non è ritenuta un modello rilevante per gli analoghi della talidomide.

Nei conigli, la somministrazione orale di 3, 10 e 20 mg/kg/giorno di lenalidomide non ha prodotto alcuna anomalia agli arti attribuibile al farmaco. La tossicità sullo sviluppo a dosi di 10 e 20 mg/kg/giorno è stata caratterizzata da lieve riduzione del peso corporeo fetale, da un aumento dell'incidenza di perdita post-impianto (riassorbimento precoce e tardivo e morti intrauterine), e da effetti macroscopici visibili esteriormente nei feti, associati a morbilità ed effetti farmacotossici della lenalidomide (chiazze cutanee color porpora in tutto il corpo). 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. Non è

nota la rilevanza di questi effetti sull'uomo. Alla dose di 10 e 20 mg/kg/giorno sono state anche osservate nei feti alterazioni dei tessuti molli e dello scheletro, che comprendevano variazioni minori dell'ossificazione del cranio (sutura nasofrontale irregolare) e lievi ritardi nell'ossificazione delle ossa metacarpali, associate a riduzione del peso corporeo fetale. Nei conigli, il NOAEL della lenalidomide materno e relativo allo sviluppo, è stato di 3 mg/kg/giorno, corrispondente a un margine di sicurezza di 1,3 considerando una dose terapeutica di 25 mg/giorno

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE



06.1 Eccipienti

Contenuto della capsula:

Lattosio anidro
Cellulosa microcristallina
Sodio croscarmellosso
Magnesio stearato

Rivestimento della capsula:

Gelatina
Biossido di titanio (E171)
Indaco carminio(E132)

Inchiostro della dicitura:

Gommalacca
Glicole propilenico
Ossido di ferro nero (E172)
Idrossido di potassio

06.2 Incompatibilità

Non pertinente.

06.3 Periodo di validità

2 anni.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Le capsule sono fornite in confezioni di cartone. Ogni confezione contiene tre

blister in polivinilcloruro (PVC)/policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/foglio d'alluminio, ciascuno contenente 7 capsule, per un totale di 21 capsule per confezione.

06.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato deve essere restituito al farmacista.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celgene Europe Limited
Morgan House
Madeira Walk
Windsor
Berkshire
SL4 1EP Regno Unito



08.0 NUMERO(I)DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/07/391/003



09.0 REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO



10.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14/06/2007



11.0 TABELLA DI APPARTENENZA DPR 309/90



12.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO



Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

[Indietro](#)

In collaborazione con:

