







Rx Thuốc này chỉ được dùng theo đơn thuốc

LENANGIO 5, 10, 15
(Viên nang Lenalidomide 5 mg, 10 mg, 15 mg)
THUỐC ĐỘC
Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN

LENANGIO 5

Mỗi viên nang chứa:

Hoạt chất: Lenalidomide (Povidone Premix) 10 mg
(tương đương với Lenalidomide 5 mg)

Tá dược: Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose natri, Magnesi stearat.

LENANGIO 10

Mỗi viên nang chứa:

Hoạt chất: Lenalidomide (Povidone Premix) 20 mg
(tương đương với Lenalidomide 10 mg)

Tá dược: Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose natri, Magnesi stearat.

LENANGIO 15

Mỗi viên nang chứa:

Hoạt chất: Lenalidomide (Povidone Premix) 30 mg
(tương đương với Lenalidomide 15 mg)

Tá dược: Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose natri, Magnesi stearat.

DẠNG BẢO CHẾ: Viên nang cứng

Mô tả dạng bào chế:

Lenangio 5: Bột màu trắng đến trắng ngà được đóng trong nang gelatin cứng cỡ 4 có nắp màu trắng đục in chữ 'RDY' màu đen và thân nang màu trắng đục in '5mg' màu đen.

Lenangio 10: Bột màu trắng đến trắng ngà được đóng trong nang gelatin cứng cỡ 2 có nắp màu xanh lá nhạt in chữ 'RDY' màu đen và thân nang màu vàng nhạt in '10mg' màu đen.

Lenangio 15: Bột màu trắng đến trắng ngà được đóng trong nang gelatin cứng cỡ 1 có nắp màu xanh dương in chữ 'RDY' màu đen và thân nang màu trắng in '15mg' màu đen.

CHỈ ĐỊNH

Đa u tủy (MM: Multiple myeloma)

Lenalidomide đơn trị liệu được chỉ định điều trị duy trì cho bệnh nhân trưởng thành bị đa u tủy mới được chẩn đoán, những người này đã được ghép tế bào gốc tự thân (ASCT: autologous stem cell transplantation).

Lenalidomide dùng kết hợp với dexamethasone hoặc bortezomib và dexamethasone, hoặc melphalan và prednisone được chỉ định để điều trị cho bệnh nhân trưởng thành bị đa u tủy chưa được điều trị trước đó, những người này không đủ điều kiện để cấy ghép.

Lenalidomide kết hợp với dexamethasone được chỉ định để điều trị đa u tủy ở những bệnh nhân người lớn đã được điều trị trước đó ít nhất một liệu pháp.

Hội chứng loạn sản tủy (MDS: Myelodysplastic syndromes)

Lenalidomide đơn trị liệu được chỉ định điều trị bệnh nhân người lớn thiếu máu phụ thuộc vào truyền máu do hội chứng loạn sản tủy nguy cơ thấp hoặc trung bình-1 có liên quan đến bất thường di truyền học tế bào do khiếm khuyết 5q thể phân lập khi các lựa chọn điều trị khác không đáp ứng hoặc không thích hợp.

U lympho tế bào mantle (MCL: Mantle cell lymphoma)

Lenalidomide đơn trị liệu được chỉ định để điều trị cho những bệnh nhân trưởng thành mắc u lympho tế bào mantle tái phát hay kháng trị.

U lympho thể nang (Follicular lymphoma)

Lenalidomide phối hợp với rituximab (kháng thể kháng CD20) được chỉ định để điều trị bệnh nhân trưởng thành bị u lympho thể nang đã được điều trị trước đó (Độ 1-3a).



LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Điều trị bằng thuốc lenalidomide nên được giám sát bởi bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng liệu pháp chống ung thư.

Đối với tất cả các chỉ định mô tả bên dưới:

- Liều được điều chỉnh dựa trên kết quả xét nghiệm và lâm sàng (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc*).
- Điều chỉnh liều trong khi điều trị và bắt đầu lại điều trị được khuyến cáo nhằm kiểm soát giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4, giảm bạch cầu hoặc độc tính độ 3 hoặc 4 khác được cho là có liên quan đến lenalidomide.
- Trong trường hợp giảm bạch cầu, nên cân nhắc sử dụng các yếu tố tăng trưởng để kiểm soát.
- Nếu ít hơn 12 giờ kể từ khi quên liều, bệnh nhân có thể dùng liều. Nếu nhiều hơn 12 giờ kể từ khi quên liều, bệnh nhân không nên dùng liều, uống liều kế tiếp như bình thường vào ngày hôm sau.

LIỀU LƯỢNG

Đa u tủy mới được chẩn đoán

Lenalidomide phối hợp với dexamethasone cho đến khi bệnh tiến triển ở những bệnh nhân không đủ điều kiện để cấy ghép

Không được bắt đầu điều trị lenalidomide nếu số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) < $1,0 \times 10^9/L$, và/hoặc số lượng tiểu cầu < $75 \times 10^9/L$.

Liều khuyến cáo

Liều khởi đầu khuyến cáo của lenalidomide là 25 mg uống 1 lần mỗi ngày vào các ngày 1 đến 21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại.

Liều khuyến cáo của dexamethasone là 40 mg uống 1 lần mỗi ngày vào các ngày 1, 8, 15 và 22 của chu kỳ 28 ngày lặp lại. Bệnh nhân có thể tiếp tục điều trị lenalidomide và dexamethasone cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp.

- *Các bước giảm liều*

	Lenalidomide ^a	Dexamethasone ^a
Liều khởi đầu	25 mg	40 mg
Liều mức 1	20 mg	20 mg
Liều mức 2	15 mg	12 mg
Liều mức 3	10 mg	8 mg
Liều mức 4	5 mg	4 mg
Liều mức 5	2.5 mg	Không áp dụng

^a Giảm liều cho 2 thuốc có thể được xử lý độc lập

- Giảm tiểu cầu

Khi số lượng tiểu cầu	Khuyến cáo
Giảm xuống < $25 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide ^a
Trở về $\geq 50 \times 10^9/L$	Giảm liều 1 mức khi bắt đầu lại ở chu kỳ kế tiếp

^a Nếu độc tính giới hạn liều (DLT; Dose limiting toxicity) xảy ra từ ngày thứ 15 trở đi của 1 chu kỳ, liều lenalidomide sẽ ngưng ít nhất phần còn lại của chu kỳ 28 ngày hiện tại

- Giảm số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) – giảm bạch cầu

Khi số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC)	Khuyến cáo ^a
Giảm lần đầu xuống < $0,5 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 1 \times 10^9/L$ khi giảm bạch cầu là độc tính duy nhất	Dùng lại lenalidomide với liều khởi đầu 1 lần mỗi ngày
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$ khi quan sát thấy độc tính huyết học phụ thuộc liều ngoài giảm bạch cầu	Bắt đầu lại lenalidomide với liều mức 1, một lần mỗi ngày
Đối với mỗi lần giảm sau đó dưới < $0,5 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Bắt đầu lại lenalidomide với mức liều thấp hơn kế tiếp, một lần mỗi ngày.

^a tùy vào quyết định của bác sĩ, nếu giảm bạch cầu là độc tính duy nhất ở bất kỳ mức liều nào, thêm yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF) và duy trì mức liều của lenalidomide.

Đối với độc tính huyết học, liều lenalidomide có thể dừng lại mức liều cao hơn kế tiếp (cho đến liều khởi đầu) khi có cải thiện chức năng tủy xương (không có độc tính huyết học ít nhất 2 chu kỳ liên tiếp: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ và tiểu cầu $\geq 100 \times 10^9/L$ khi bắt đầu chu kỳ điều trị).

Lenalidomide kết hợp với bortezomib và dexamethasone, sau đó lenalidomide và dexamethasone cho đến khi bệnh tiến triển ở bệnh nhân không đủ điều kiện cấy ghép

Khởi đầu điều trị: Lenalidomide kết hợp với bortezomib và dexamethasone

Không được bắt đầu điều trị bằng lenalidomide kết hợp với bortezomib và dexamethasone nếu số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $< 1,0 \times 10^9/L$ và / hoặc số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$.

Liều khởi đầu khuyến cáo của lenalidomide là 25 mg uống một lần mỗi ngày vào các ngày 1-14 của mỗi chu kỳ 21 ngày khi kết hợp với bortezomib và dexamethasone. Bortezomib được dùng đường tiêm dưới da ($1,3 \text{ mg/m}^2$ diện tích bề mặt cơ thể), hai lần mỗi tuần vào các ngày 1, 4, 8 và 11 của mỗi chu kỳ 21 ngày. Đối với thông tin chi tiết về liều, chế độ liều và điều chỉnh liều của các thuốc dùng kết hợp với lenalidomide, xem mục *Dược lực học* và Thông tin kê toa của thuốc tương ứng.

Khuyến cáo dùng thuốc đến 8 chu kỳ điều trị 21 ngày (24 tuần của điều trị khởi đầu).

Điều trị tiếp tục: Lenalidomide phối hợp với dexamethasone cho đến khi tiến triển

Tiếp tục dùng lenalidomide liều 25 mg uống một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại kết hợp với dexamethasone. Nên tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được.

- **Các bước giảm liều**

	Lenalidomide ^a
Liều khởi đầu	25 mg
Liều mức -1	20 mg
Liều mức -2	15 mg
Liều mức -3	10 mg
Liều mức -4	5 mg
Liều mức -5	2,5 mg

^a Giảm liều cho tất cả các thuốc có thể được xử lý một cách độc lập

- **Giảm tiểu cầu**

Khi tiểu cầu	Khuyến cáo
Giảm xuống $< 30 \times 10^9/L$	Ngưng dùng lenalidomide
Trở về $\geq 50 \times 10^9/L$	Bắt đầu dùng lại lenalidomide với liều mức 1, một lần mỗi ngày
Đối với mỗi lần giảm sau đó dưới $30 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 50 \times 10^9/L$	Bắt đầu dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp, một lần mỗi ngày

- **Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) – giảm bạch cầu**

Khi số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối	Khuyến cáo ^a
Đầu tiên giảm xuống $< 0,5 \times 10^9/L$	Dừng điều trị lenalidomide ^a
Trở về $\geq 1 \times 10^9/L$ khi giảm bạch cầu trung tính là độc tính duy nhất quan sát được	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở liều khởi đầu một lần mỗi ngày
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$ khi các độc tính huyết học phụ thuộc liều khác với giảm bạch cầu trung tính quan sát được	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở liều mức 1, một lần mỗi ngày
Đối với mỗi đợt giảm sau đó $< 0,5 \times 10^9/L$	Dừng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp, một lần mỗi ngày

^a tùy vào quyết định của bác sỹ, nếu giảm bạch cầu là độc tính duy nhất ở bất kỳ mức liều nào, thêm yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF) và duy trì mức liều của lenalidomide.

Lenalidomide phối hợp với melphalan và prednisone, sau đó duy trì lenalidomide ở bệnh nhân không đủ điều kiện cấy ghép

Không được bắt đầu điều trị bằng lenalidomide nếu số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $< 1,5 \times 10^9/L$ và / hoặc số lượng tiểu cầu $< 75 \times 10^9/L$.

Liều khuyến cáo

Liều khởi đầu khuyến cáo là lenalidomide 10 mg, uống một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại trong 9 chu kỳ, melphalan 0,18 mg/kg uống mỗi ngày vào các ngày 1-4 của chu kỳ 28 ngày lặp lại, prednisone 2 mg/kg, uống mỗi ngày vào các ngày 1-4 của chu kỳ 28 ngày lặp lại. Những bệnh nhân đã hoàn thành 9 chu kỳ hoặc không thể hoàn thành liệu pháp phối hợp do không dung nạp được điều trị lenalidomide đơn trị liệu như sau: 10 mg uống một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại cho đến khi bệnh tiến triển.

• Các bước giảm liều

	Lenalidomide	Melphalan	Prednisone
Liều khởi đầu	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Liều mức 1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Liều mức 2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Liều mức 3	2,5 mg	Không áp dụng	0,25 mg/kg

^a nếu giảm bạch cầu là độc tính duy nhất ở bất kỳ mức liều nào, thêm yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF) và duy trì mức liều của lenalidomide.

• Giảm tiểu cầu

Khi số lượng tiểu cầu	Khuyến cáo
Đầu tiên giảm xuống $< 25 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 25 \times 10^9/L$	Bắt đầu dùng lại lenalidomide and melphalan với liều mức 1
Đối với mỗi lần giảm sau đó dưới $30 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 30 \times 10^9/L$	Bắt đầu dùng lại lenalidomide với mức liều thấp hơn kế tiếp (liều mức 2 hoặc 3) một lần mỗi ngày

• Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) – giảm bạch cầu

Khi ANC	Khuyến cáo ^a
Đầu tiên giảm xuống $< 0,5 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$ khi giảm bạch cầu là độc tính duy nhất quan sát được	Bắt đầu dùng lại lenalidomide với liều khởi đầu một lần mỗi ngày
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$ khi quan sát được độc tính huyết học phụ thuộc liều khác giảm bạch cầu	Bắt đầu dùng lại lenalidomide với liều mức 1, một lần mỗi ngày
Đối với mỗi lần giảm sau đó dưới $< 0,5 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Bắt đầu dùng lại lenalidomide với mức liều thấp hơn kế tiếp, một lần mỗi ngày

^a tùy vào quyết định của bác sỹ, nếu giảm bạch cầu là độc tính duy nhất ở bất kỳ mức liều nào, thêm yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF) và duy trì mức liều của lenalidomide.

Lenalidomide trong điều trị duy trì cho bệnh nhân đã được ghép tế bào gốc tự thân (ASCT)

Điều trị duy trì lenalidomide nên được bắt đầu sau khi đã phục hồi tế bào máu sau ASCT ở những bệnh nhân không có bằng chứng bệnh tiến triển. Không được dùng lenalidomide nếu số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $< 1,0 \times 10^9/L$, và/hoặc số lượng tiểu cầu $< 75 \times 10^9/L$.

Liều khuyến cáo

Liều khởi đầu khuyến cáo là lenalidomide 10 mg uống 1 lần mỗi ngày liên tục (vào các ngày 1-28 của chu kỳ 28 ngày lặp lại), được dùng đến khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp. Sau 3 chu kỳ điều trị duy trì lenalidomide, có thể tăng liều lên 15 mg uống 1 lần mỗi ngày nếu dung nạp.

• Các bước giảm liều

	Liều khởi đầu (10 mg)	Nếu tăng liều (15 mg) ^a
Liều mức 1	5 mg	10 mg
Liều mức 2	5 mg (vào các ngày 1-21 của mỗi chu kỳ 28 ngày)	5 mg
Liều mức 3	Không áp dụng	5 mg (vào các ngày 1-21 của mỗi chu kỳ 28 ngày)
	Không được dùng liều dưới 5 mg (vào các ngày 1-21 của mỗi chu kỳ 28 ngày)	

^a Sau 3 chu kỳ điều trị duy trì lenalidomide, có thể tăng liều lên 15 mg nếu dung nạp.

- **Giảm tiểu cầu**

Khi số lượng tiểu cầu	Khuyến cáo
Giảm xuống $< 30 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 30 \times 10^9/L$	Bắt đầu dùng lại lenalidomide với liều mức 1, một lần mỗi ngày
Đối với mỗi đợt giảm sau đó dưới $30 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về mức $\geq 30 \times 10^9/L$	Bắt đầu dùng lại lenalidomide với liều mức thấp hơn kế tiếp, một lần mỗi ngày

- **Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) - Giảm bạch cầu trung tính**

Khi ANC	Khuyến cáo*
Giảm xuống $< 0,5 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở lại $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Bắt đầu dùng lại lenalidomide với liều mức 1, một lần mỗi ngày
Đối với mỗi đợt giảm sau đó dưới $0,5 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Bắt đầu dùng lại lenalidomide với liều mức thấp hơn kế tiếp, một lần mỗi ngày

*Theo quyết định của thầy thuốc, nếu giảm bạch cầu trung tính là độc tính duy nhất ở mọi mức liều, thêm yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF) và duy trì mức liều lenalidomide.

Đa u tủy có đã được điều trị ít nhất một liệu pháp trước đó

Không được bắt đầu điều trị lenalidomide nếu ANC $< 1,0 \times 10^9/L$, và/hoặc số lượng tiểu cầu $< 75 \times 10^9/L$ hoặc, phụ thuộc vào sự xâm nhập tủy xương do tế bào plasma, số tiểu cầu $< 30 \times 10^9/L$.

Liều đề nghị

Liều khởi đầu khuyến cáo của lenalidomide là 25 mg uống một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại. Liều khuyến cáo của dexamethasone là 40 mg uống mỗi ngày một lần vào các ngày 1-4, 9-12, và 17-20 của mỗi chu kỳ 28 ngày trong 4 chu kỳ điều trị đầu tiên và sau đó 40 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-4 mỗi 28 ngày.

Các bác sĩ kê toa nên đánh giá cẩn thận liều dexamethasone sẽ dùng có tính đến tình trạng bệnh của bệnh nhân.

- **Các bước giảm liều**

Liều khởi đầu	25 mg
Liều mức -1	15 mg
Liều mức -2	10 mg
Liều mức -3	5 mg

- **Giảm tiểu cầu**

Khi số lượng tiểu cầu	Khuyến cáo
Đầu tiên giảm xuống $< 30 \times 10^9/L$	Dùng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 30 \times 10^9/L$	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở liều mức-1
Đối với mỗi đợt giảm sau đó dưới $30 \times 10^9/L$	Dùng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 30 \times 10^9/L$	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp (Liều mức-2 hoặc -3) 1 lần mỗi ngày. Không dùng liều dưới 5 mg, một lần mỗi ngày.

- **Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) - Giảm bạch cầu trung tính**

Khi ANC	Khuyến cáo*
Đầu tiên giảm xuống $< 0,5 \times 10^9/L$	Dùng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$ khi giảm bạch cầu trung tính là độc tính duy nhất quan sát được	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở liều khởi đầu 1 lần mỗi ngày
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$ khi quan sát được các độc tính huyết học phụ thuộc liều khác với giảm bạch cầu trung tính	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở liều mức 1, một lần mỗi ngày
Đối với mỗi đợt giảm sau đó $< 0,5 \times 10^9/L$	Dùng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp (Liều mức 1, 2 hoặc 3), 1 lần mỗi

	ngày. Không dùng liều dưới 5 mg, 1 lần mỗi ngày.
--	--

^aTheo quyết định của thầy thuốc, nếu giảm bạch cầu trung tính là độc tính duy nhất ở mọi mức liều, thêm yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF) và duy trì mức liều lenalidomide.

Hội chứng loạn sản tủy (MDS)

Không được bắt đầu điều trị lenalidomide nếu ANC < 0,5 x 10⁹ / L và/ hoặc tiểu cầu < 25 x 10⁹ / L.

Liều đề nghị

Liều khởi đầu khuyến cáo của lenalidomide là 10 mg uống một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại.

• Các bước giảm liều

Liều khởi đầu	10 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21 mỗi chu kỳ 28 ngày
Liều mức -1	5,0 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-28 mỗi chu kỳ 28 ngày
Liều mức -2	2,5 mg một lần mỗi ngày vào ngày 1-28 mỗi chu kỳ 28 ngày
Liều mức -3	2,5 mg dùng cách ngày vào các ngày 1-28 mỗi chu kỳ 28 ngày

• Giảm tiểu cầu

Khi số lượng tiểu cầu	Khuyến cáo
Giảm xuống < 25 x 10 ⁹ /L.	Dừng điều trị lenalidomide
Trở về ≥ 25 x 10 ⁹ /L - < 50 x 10 ⁹ /L ít nhất 2 lần trong ≥ 7 ngày hoặc khi số tiểu cầu phục hồi về ≥ 50 x 10 ⁹ /L bất cứ lúc nào	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp (Liều mức -1, -2 hoặc -3)

• Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) - Giảm bạch cầu trung tính

Khi ANC	Khuyến cáo
Giảm xuống < 0,5 x 10 ⁹ /L.	Dừng điều trị lenalidomide
Trở về ≥ 0,5 x 10 ⁹ /L.	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp (Liều mức -1, -2 hoặc -3)

Ngưng lenalidomide

Các bệnh nhân không có ít nhất một đáp ứng nhỏ về hồng cầu trong vòng 4 tháng sau khi bắt đầu điều trị, được chứng minh bằng cách giảm ít nhất 50% nhu cầu truyền máu, hoặc nếu không truyền máu, tăng 1 g/dl trong huyết cầu tố, nên ngưng điều trị lenalidomide.

U lympho tế bào mantle

Liều đề nghị

Liều khởi đầu khuyến cáo của lenalidomide là 25 mg uống một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21 của chu kỳ 28 ngày.

• Các bước giảm liều

Liều khởi đầu	25 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21, mỗi chu kỳ 28 ngày
Liều mức -1	20 mg một lần mỗi ngày vào ngày 1-21, mỗi chu kỳ 28 ngày
Liều mức -2	15 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21, mỗi chu kỳ 28 ngày
Liều mức -3	10 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21, mỗi chu kỳ 28 ngày
Liều mức -4	5 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21, mỗi chu kỳ 28 ngày
Liều mức -5	2,5 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21, mỗi chu kỳ 28 ngày ¹ 5 mg dùng cách ngày vào các ngày 1-21, mỗi chu kỳ 28 ngày

¹ Tại các quốc gia có viên nang 2,5 mg

• Giảm tiểu cầu

Khi số lượng tiểu cầu	Khuyến cáo
Giảm xuống < 50 x 10 ⁹ /L.	Ngưng điều trị lenalidomide và tiến hành xét nghiệm máu toàn bộ (CBC) ít nhất mỗi 7 ngày
Trở về ≥ 60 x 10 ⁹ /L.	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp (Liều mức-1)
Đối với mỗi đợt giảm sau đó dưới 50 x 10 ⁹ /L.	Ngưng điều trị lenalidomide và tiến hành xét nghiệm máu toàn bộ (CBC) ít nhất mỗi 7 ngày

Trở về $\geq 60 \times 10^9/L$	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp (Liều mức -2, -3, -4 hoặc -5). Không dùng dưới Liều mức -5
--------------------------------	---

- *Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) -Giám bạch cầu trung tính*

Khi ANC	Khuyến cáo
Giảm xuống $< 1 \times 10^9/L$ trong ít nhất 7 ngày hoặc Giảm xuống $< 1 \times 10^9/L$ kèm theo sốt (thân nhiệt $\geq 38,5^\circ C$) hoặc Giảm xuống $< 0,5 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide và tiến hành xét nghiệm máu toàn bộ (CBC) ít nhất mỗi 7 ngày
Trở về $\geq 1 \times 10^9/L$	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp (Liều mức -1)
Đối với mỗi đợt giảm sau đó dưới $1 \times 10^9/L$ trong ít nhất 7 ngày hoặc giảm xuống $< 1 \times 10^9/L$ kèm theo sốt (thân nhiệt $\geq 38,5^\circ C$) hoặc giảm xuống $< 0,5 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide
Trở về $\geq 1 \times 10^9/L$	Tiếp tục dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp (Liều mức-2, -3, -4, -5). Không dùng liều dưới Liều mức -5

U lympho thể nang (FL)

Không được bắt đầu điều trị lenalidomide nếu ANC $< 1 \times 10^9/L$, và / hoặc số lượng tiểu cầu $< 50 \times 10^9/L$, trừ khi bị u lympho thâm nhiễm tủy xương thứ phát.

Liều đề nghị

Liều khởi đầu khuyến cáo của lenalidomide là 20 mg, uống một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại trong 12 chu kỳ điều trị. Liều khởi đầu khuyến cáo của rituximab là 375 mg/m² dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi tuần trong chu kỳ 1 (ngày 1, 8, 15 và 22) và ngày 1 của mỗi chu kỳ 28 ngày từ chu kỳ 2-5.

- *Các bước giảm liều*

Liều khởi đầu	20 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21, mỗi 28 ngày
Liều mức 1	15 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21, mỗi 28 ngày
Liều mức 2	10 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21, mỗi 28 ngày
Liều mức 3	5 mg một lần mỗi ngày vào các ngày 1-21, mỗi 28 ngày

Để giảm liều do độc tính của rituximab, tham khảo tờ thông tin kê toa tương ứng.

- *Giám tiểu cầu*

Khi số lượng tiểu cầu	Khuyến cáo
Giảm xuống $< 50 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide và xét nghiệm CBC ít nhất mỗi 7 ngày
Trở về $\geq 50 \times 10^9/L$	Bắt đầu lại điều trị với mức liều thấp hơn kế tiếp (liều mức 1)
Đối với mỗi đợt giảm sau đó dưới $50 \times 10^9/L$ Trở về $\geq 50 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide và xét nghiệm CBC ít nhất mỗi 7 ngày Bắt đầu lại điều trị với mức liều thấp hơn kế tiếp (liều mức 2, 3). Không dùng liều dưới liều mức 3.

- *Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) -Giám bạch cầu trung tính*

Khi ANC	Khuyến cáo ^a
Giảm $< 1,0 \times 10^9/L$ trong ít nhất 7 ngày hoặc Giảm xuống $< 1,0 \times 10^9/L$ có kèm sốt (thân nhiệt $\geq 38,5^\circ C$) hoặc Giảm xuống $< 0,5 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide và xét nghiệm CBC ít nhất mỗi 7 ngày

Trở về $\geq 1,0 \times 10^9/L$	Bắt đầu dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp (liều mức 1)
Đối với mỗi đợt giảm sau đó dưới $1,0 \times 10^9/L$ trong ít nhất 7 ngày hoặc giảm xuống $< 1,0 \times 10^9/L$ có kèm sốt (thân nhiệt $\geq 38,5^\circ C$) hoặc giảm xuống $< 0,5 \times 10^9/L$ Trở về $\geq 1,0 \times 10^9/L$	Ngưng điều trị lenalidomide và xét nghiệm CBC ít nhất mỗi 7 ngày Bắt đầu dùng lại lenalidomide ở mức liều thấp hơn kế tiếp (liều mức 2, 3). Không dùng liều thấp hơn liều mức 3.

*Theo quyết định của thầy thuốc, nếu giảm bạch cầu trung tính là độc tính duy nhất ở mọi mức liều, thêm yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF).

U lympho tế bào mantle (MCL) hoặc u lympho thể nang (FL)

Hội chứng ly giải khối u (TLS)

Tất cả bệnh nhân nên dùng thuốc dự phòng TLS (allopurinol, rasburicase hoặc tương tự theo các hướng dẫn chính thức) và cung cấp nước đầy đủ (uống) trong suốt tuần đầu tiên của chu kỳ đầu tiên hoặc trong thời gian dài hơn nếu có chỉ định lâm sàng. Để theo dõi TLS, bệnh nhân nên có một bảng hóa học được cập nhật hàng tuần trong suốt chu kỳ đầu tiên và khi có chỉ định lâm sàng.

Có thể tiếp tục dùng lenalidomide liều duy trì ở những bệnh nhân mắc TLS xét nghiệm hay TLS lâm sàng độ 1, hoặc theo quyết định của bác sĩ, giảm liều một mức và tiếp tục dùng lenalidomide. Nên truyền nước tĩnh mạch và áp dụng các biện pháp xử lý thích hợp theo tiêu chuẩn chăm sóc địa phương cho đến khi điều chỉnh được tình trạng mất cân bằng điện giải. Điều trị bằng rasburicase có thể cần để làm giảm tình trạng tăng acid uric trong máu. Việc nhập viện của bệnh nhân sẽ tùy theo quyết định của bác sĩ.

Ở những bệnh nhân bị TLS độ 2 đến 4, ngưng điều trị lenalidomide và làm một bảng hóa học mỗi tuần hoặc khi có chỉ định lâm sàng. Nên truyền nước tĩnh mạch và áp dụng các biện pháp xử lý thích hợp theo tiêu chuẩn chăm sóc địa phương cho đến khi điều chỉnh được tình trạng mất cân bằng điện giải. Trị liệu Rasburicase và việc nhập viện sẽ tùy theo quyết định của bác sĩ. Khi TLS được giải quyết về độ 0, bắt đầu dùng lại lenalidomide ở liều thấp hơn kế tiếp theo quyết định của bác sĩ (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc*).

Phản ứng lan rộng khối u

Lenalidomide có thể được tiếp tục ở những bệnh nhân có phản ứng lan rộng khối u độ 1 hoặc 2 (TFR) mà không ngưng sử dụng hoặc thay đổi liều theo quyết định của bác sĩ. Theo chỉ định của bác sĩ, điều trị bằng thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs), corticosteroid trong thời gian ngắn và/hoặc các thuốc giảm đau gây nghiện có thể được dùng. Ở những bệnh nhân bị TFR độ 3 hoặc 4, ngưng điều trị bằng lenalidomide và bắt đầu điều trị bằng NSAIDs, corticosteroid và/hoặc các thuốc giảm đau gây nghiện. Khi TFR được cải thiện đến $\leq$ độ 1, bắt đầu dùng lại lenalidomide với cùng mức liều cho đến hết chu kỳ. Bệnh nhân có thể được điều trị để kiểm soát triệu chứng theo hướng dẫn điều trị TFR độ 1 và 2.

Tất cả chỉ định

Đối với các độc tính độ 3 hoặc 4 khác được đánh giá là có liên quan đến lenalidomide, nên ngừng điều trị và chỉ bắt đầu dùng lại ở mức liều thấp hơn kế tiếp khi độc tính đã được giải quyết đến $\leq$ độ 2 tùy theo quyết định của bác sĩ.

Nên cân nhắc ngưng dùng lenalidomide đối với phát ban da ở độ 2 hoặc 3. Phải ngưng sử dụng lenalidomide khi bị phù mạch, phản ứng phản vệ, phát ban độ 4, ban rộp hoặc tróc da, hoặc nếu nghi ngờ bị hội chứng Stevens-Johnson (SJS) hoặc hoại tử da nhiễm độc (TEN) hoặc phản ứng da kèm triệu chứng toàn thân và tăng bạch cầu ái toan (DRESS) và không được dùng lại sau khi hết các phản ứng này.

Quản thể đặc biệt

Trẻ em

Không nên sử dụng lenalidomide ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do lo ngại về an toàn.

Người cao tuổi

Dữ liệu dược động học hiện có được mô tả trong mục Dược động học. Lenalidomide đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy đến 91 tuổi và bệnh nhân bị hội chứng loạn sản tủy đến 95 tuổi và ở bệnh nhân u lympho tế bào mantle đến 88 tuổi.

Do người cao tuổi có nhiều khả năng chức năng thận suy giảm, nên cần thận khi chọn liều và theo dõi kỹ chức năng thận.

Đa u tủy mới được chẩn đoán: những bệnh nhân không đủ điều kiện để cấy ghép

Bệnh nhân bị đa u tủy mới mắc từ 75 tuổi nên được đánh giá cẩn thận trước khi điều trị (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc*).

Đối với bệnh nhân trên 75 tuổi điều trị bằng lenalidomide kết hợp với dexamethasone, liều khởi đầu dexamethasone là 20 mg/ngày trong các ngày 1, 8, 15 và 22 của mỗi chu kỳ điều trị 28 ngày.

Không điều chỉnh liều cho bệnh nhân trên 75 tuổi được điều trị bằng lenalidomide kết hợp với melphalan và prednisone.

Ở những bệnh nhân đa u tủy mới mắc từ 75 tuổi đã điều trị lenalidomide, tần suất các phản ứng bất lợi nghiêm trọng và các phản ứng bất lợi dẫn đến ngưng điều trị cao hơn.

Liệu pháp kết hợp lenalidomide kèm dung nạp hơn ở bệnh nhân đa u tủy mới mắc trên 75 tuổi so với người trẻ. Những bệnh nhân này ngừng thuốc với tỉ lệ cao hơn do không dung nạp (phản ứng bất lợi độ 3 hoặc 4 và các biến cố bất lợi nghiêm trọng), khi so sánh với bệnh nhân nhỏ hơn 75 tuổi.

Đa u tủy đã được điều trị ít nhất một liệu pháp trước đó

Tỷ lệ bệnh nhân mắc u đa tủy từ 65 tuổi trở lên không khác biệt đáng kể giữa nhóm dùng lenalidomide/dexamethasone và nhóm dùng giả được/dexamethasone. Không có sự khác biệt nào về tính an toàn và hiệu quả giữa những bệnh nhân này và những bệnh nhân trẻ tuổi hơn, nhưng không thể loại trừ bầm chất cao hơn của người cao tuổi.

Hội chứng loạn sản tủy

Đối với bệnh nhân mắc các hội chứng loạn sản tủy được điều trị bằng lenalidomide, không có sự khác biệt về tính an toàn và hiệu quả giữa bệnh nhân trên 65 tuổi và bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

U lympho tế bào mantle

Đối với những bệnh nhân có u lympho tế bào mantle điều trị bằng lenalidomide, không có sự khác biệt về độ an toàn và hiệu quả giữa những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên so với bệnh nhân dưới 65 tuổi.

U lympho thể nang

Đối với bệnh nhân u lympho thể nang điều trị lenalidomide kết hợp rituximab, tần suất các biến cố bất lợi toàn bộ ở người từ 65 tuổi trở lên tương tự như ở bệnh nhân dưới 65 tuổi. Không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa hai nhóm tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Lenalidomide được đào thải đáng kể bởi thận; bệnh nhân bị suy thận nặng có thể bị giảm dung nạp điều trị. Cần thận trọng khi lựa chọn liều lượng và nên theo dõi chức năng thận.

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận nhẹ và đa u tủy hoặc hội chứng loạn sản tủy, u lympho tế bào mantle hoặc u lympho thể nang.

Các điều chỉnh liều sau đây được khuyến cáo khi bắt đầu điều trị và trong suốt quá trình điều trị cho bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối.

Không có các thử nghiệm giai đoạn III với bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (CLcr <30 mL/phút, cần thẩm tách máu).

Đa u tủy

Chức năng thận (CLcr)	Điều chỉnh liều
Suy thận trung bình ($30 \leq \text{CLcr} < 50$ mL/phút)	10 mg một lần mỗi ngày ¹
Suy thận nặng ($\text{CLcr} < 30$ mL/phút, không cần thẩm tách máu)	7,5 mg một lần mỗi ngày ² 15 mg uống cách ngày
Bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) ($\text{CLcr} < 30$ mL/phút, cần thẩm tách máu)	5 mg một lần mỗi ngày. Vào các ngày thẩm tách, liều phải được dùng sau khi thẩm tách

¹ Liều có thể tăng lên 15 mg mỗi ngày một lần sau 2 chu kỳ nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị và đang dung nạp điều trị.

² Ở những quốc gia có viên nén 7,5 mg.

Sau khi bắt đầu điều trị lenalidomide, việc thay đổi liều lenalidomide sau đó ở bệnh nhân suy thận nên dựa vào khả năng dung nạp điều trị của mỗi bệnh nhân, như được mô tả ở trên.

Hội chứng loạn sản tủy

Chức năng thận (CLcr)	Điều chỉnh liều	
Suy thận trung bình ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/phút}$)	Liều khởi đầu	5 mg một lần mỗi ngày (Ngày 1 đến 21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)
	Liều mức -1*	2,5 mg một lần mỗi ngày (Ngày 1 đến 28 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)
	Liều mức -2*	2,5 mg dùng cách ngày (Ngày 1 đến 28 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)
Suy thận nặng ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/phút}$, không yêu cầu thẩm tách máu)	Liều khởi đầu	2,5 mg một lần mỗi ngày (Ngày 1 đến 21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)
	Liều mức -1*	2,5 mg dùng cách ngày (Ngày 1 đến 28 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)
	Liều mức -2*	2,5 mg hai lần một tuần (Ngày 1 đến 28 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)
Bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/phút}$, cần thẩm tách máu) Vào các ngày thẩm tách, liều phải được dùng sau khi thẩm tách.	Liều khởi đầu	2,5 mg một lần mỗi ngày (Ngày 1 đến 21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)
	Liều mức -1*	2,5 mg dùng cách ngày (Ngày 1 đến 28 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)
	Liều mức -2*	2,5 mg hai lần một tuần (Ngày 1 đến 28 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)

* Các bước giảm liều đề nghị trong quá trình điều trị và bắt đầu lại điều trị để giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4 hoặc giảm tiểu cầu, hoặc các độc tính khác độ 3 hoặc 4 được đánh giá là có liên quan đến lenalidomide, như được mô tả ở trên.

U lympho tế bào mantle

Chức năng thận (CLcr)	Điều chỉnh liều (Ngày 1 đến 21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)
Suy thận trung bình ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/phút}$)	10 mg một lần mỗi ngày ¹
Suy thận nặng ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/phút}$, không cần thẩm tách)	7,5 mg một lần mỗi ngày ² 15 mg dùng cách ngày
Bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/phút}$, cần thẩm tách)	5 mg một lần mỗi ngày. Vào các ngày thẩm tách, liều phải được dùng sau khi thẩm tách

¹ Liều có thể tăng lên 15 mg một lần mỗi ngày sau 2 chu kỳ nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị và đang dung nạp điều trị.

² Ở những quốc gia có viên nang 7,5 mg.

U lympho thể nang

Chức năng thận (CLcr)	Điều chỉnh liều (Ngày 1 đến 21 của chu kỳ 28 ngày lặp lại)
Suy thận trung bình ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ mL/phút}$)	10 mg một lần mỗi ngày ^{1,2}
Suy thận nặng ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/phút}$, không cần thẩm tách)	Không có sẵn dữ liệu ³
Bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/phút}$, cần thẩm tách)	Không có sẵn dữ liệu ³

¹ Liều có thể tăng lên 15 mg một lần mỗi ngày sau 2 chu kỳ nếu bệnh nhân dung nạp điều trị.

² Đối với những bệnh nhân dùng liều khởi đầu 10 mg, trong trường hợp giảm liều để xử lý giảm bạch cầu độ 3 hoặc 4, giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 hoặc khác độ 3 hoặc 4. Độc tính được cho là có liên quan đến lenalidomide không dùng liều dưới 5 mg cách ngày hoặc 2,5 mg một lần mỗi ngày.

³ Bệnh nhân suy thận nặng hoặc bệnh thận giai đoạn cuối bị loại trừ khỏi nghiên cứu.

Sau khi bắt đầu điều trị lenalidomide, việc thay đổi liều lenalidomide sau đó ở những bệnh nhân suy thận nên dựa vào khả năng dung nạp điều trị của mỗi bệnh nhân, như mô tả ở trên.

Bệnh nhân bị suy gan

Lenalidomide chưa được nghiên cứu chính thức ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan và không có khuyến cáo về liều lượng cụ thể.

CÁCH DÙNG

Thuốc dùng đường uống.

Viên nang lenalidomide nên được uống vào cùng một thời điểm trong những ngày quy định. Không nên mở, phá vỡ hoặc nhai viên nang. Viên nang nên được nuốt nguyên viên, tốt nhất là dùng nước, có hoặc không có thức ăn.

Khuyến cáo nhấn một đầu của viên nang để lấy viên ra khỏi vỉ như vậy sẽ làm giảm nguy cơ viên nang bị biến dạng hoặc bể.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc
- Phụ nữ đang mang thai.
- Phụ nữ có khả năng mang thai trừ khi đáp ứng tất cả các điều kiện của Chương trình phòng tránh thai

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Khi kết hợp lenalidomide với các thuốc khác, nên tham khảo thông tin tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc tương ứng trước khi bắt đầu điều trị.

Cảnh báo dùng khi mang thai

Lenalidomide có cấu trúc liên quan đến thalidomide. Thalidomide là một hoạt chất gây quái thai ở người gây ra những khuyết tật sơ sinh đe dọa đến tính mạng nghiêm trọng. Lenalidomide gây ra dị dạng ở khi tương tự như những gì được mô tả với thalidomide. Nếu dùng lenalidomide trong thai kỳ, khả năng gây quái thai có thể xảy ra ở người.

Các điều kiện của Chương trình phòng tránh thai phải được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân trừ khi có bằng chứng đáng tin cậy rằng bệnh nhân không có khả năng mang thai.

Các tiêu chí đối với phụ nữ không có khả năng mang thai

Bệnh nhân nữ hoặc bạn tình (nữ) của một nam bệnh nhân được coi là có khả năng mang thai trừ khi cô ấy đáp ứng ít nhất một trong các tiêu chí sau:

- Tuổi ≥ 50 tuổi và mất kinh tự nhiên ≥ 1 năm (Mất kinh sau khi điều trị ung thư hoặc trong thời gian cho con bú không loại trừ khả năng mang thai)
- Suy buồng trứng sớm được xác nhận bởi bác sĩ chuyên khoa phụ khoa
- Phẫu thuật cắt vòi trứng hai bên, hoặc cắt bỏ tử cung trước đó
- Kiểu gen XY, hội chứng Turner, không có tử cung.
- Mất kinh sau khi điều trị ung thư hoặc trong khi cho con bú không loại trừ khả năng mang thai.

Tham vấn

Đối với phụ nữ có khả năng mang thai, chống chỉ định dùng lenalidomide trừ khi tất cả các điều sau đây được đáp ứng:

- Hiểu được nguy cơ gây quái thai có thể xảy ra đối với trẻ chưa sinh.
- Hiểu được nhu cầu tránh thai hiệu quả, không bị gián đoạn, ít nhất 4 tuần trước khi bắt đầu điều trị, trong suốt thời gian điều trị và ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc điều trị
- Ngay cả khi phụ nữ có khả năng mang thai bị mất kinh vẫn phải tuân theo tất cả lời khuyên về ngừa thai hiệu quả
- Có khả năng tuân thủ các biện pháp tránh thai hiệu quả
- Được thông báo và hiểu được những hậu quả tiềm ẩn của thai kỳ và cần phải nhanh chóng tư vấn nếu có nguy cơ mang thai
- Hiểu được sự cần thiết phải bắt đầu điều trị ngay khi lenalidomide được chỉ định sau khi thử thai âm tính
- Hiểu được nhu cầu và chấp nhận trải qua thử thai định kỳ ít nhất mỗi 4 tuần một lần ngoại trừ trường hợp được xác nhận đã làm thủ thuật triệt sản
- Thừa nhận rằng cô ấy hiểu được nguy cơ và các biện pháp phòng ngừa cần thiết liên quan đến việc sử dụng lenalidomide.

Đối với bệnh nhân nam dùng lenalidomide, dữ liệu về dược động học đã chứng minh rằng lenalidomide có trong tinh dịch người ở mức cực thấp trong suốt quá trình điều trị và không thể phát hiện được trong tinh dịch người trong 3 ngày sau khi ngừng thuốc ở người khỏe mạnh. Để thận trọng



và có tính đến các đối tượng đặc biệt có thời gian bán thải kéo dài như suy thận, tất cả các bệnh nhân nam dùng lenalidomide phải đáp ứng các điều kiện sau:

- Hiểu được nguy cơ gây quái thai có thể xảy ra nếu sinh hoạt tình dục với một phụ nữ có thai hoặc phụ nữ có khả năng mang thai
- Hiểu được nhu cầu sử dụng bao cao su nếu quan hệ tình dục với phụ nữ mang thai hoặc phụ nữ có khả năng mang thai không sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả (ngay cả khi người đó đã được thắt ống dẫn tinh), trong thời gian điều trị và trong vòng ít nhất 7 ngày sau khi ngưng dùng thuốc và/hoặc ngưng điều trị.
- Hiểu rằng nếu bạn tình nữ của mình có thai khi anh ta đang dùng lenalidomide hoặc ngay sau khi ngưng dùng lenalidomide, anh ta nên thông báo cho bác sĩ điều trị của mình ngay lập tức và nên đưa bạn tình nữ đó tới bác sĩ chuyên khoa hoặc có kinh nghiệm về quái thai để đánh giá và cho lời khuyên.

Người kê đơn phải đảm bảo rằng đối với phụ nữ có khả năng mang thai:

- Bệnh nhân tuân thủ các điều kiện của Chương trình phòng tránh thai, bao gồm xác nhận rằng cô ấy đã hiểu biết đầy đủ.
- Bệnh nhân đã thừa nhận những điều kiện nói trên.

Ngừa thai

Phụ nữ có khả năng mang thai phải sử dụng ít nhất một phương pháp ngừa thai hiệu quả ít nhất 4 tuần trước khi điều trị, trong khi điều trị và cho đến ít nhất 4 tuần sau khi điều trị bằng lenalidomide và thậm chí cả khi ngưng dùng thuốc, trừ khi bệnh nhân đã cam kết kiêng khem tuyệt đối và liên tục được xác nhận hàng tháng. Nếu không thiết lập biện pháp tránh thai hiệu quả, bệnh nhân phải được chuyển tới một chuyên gia chăm sóc sức khỏe được đào tạo phù hợp để được hướng dẫn tránh thai để có thể bắt đầu ngừa thai.

Những phương pháp sau đây có thể được coi là những ví dụ về phương pháp ngừa thai thích hợp:

- Cấy ghép
- Vòng tránh thai phóng thích levonorgestrel (IUS)
- Thuốc chích ngừa thai chứa Medroxyprogesterone acetate
- Triệt sản
- Chỉ có quan hệ tình dục với một bạn tình đã bị cắt bỏ ống dẫn tinh; phẫu thuật cắt ống dẫn tinh phải được xác nhận bằng hai phân tích tinh dịch âm tính
- Thuốc ức chế thụ thai chỉ có progesterone (ví dụ desogestrel)

Do tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch ở những bệnh nhân đa u tủy được dùng lenalidomide trong liệu pháp phối hợp, và ở mức độ thấp hơn ở những bệnh nhân bị đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy và u lympho tế bào mantle đang dùng đơn trị liệu lenalidomide, thuốc uống ngừa thai kết hợp không được khuyến cáo. Nếu bệnh nhân hiện đang sử dụng thuốc ngừa thai kết hợp dạng uống, bệnh nhân nên chuyển sang một trong những phương pháp hiệu quả được liệt kê ở trên. Nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tiếp tục trong 4-6 tuần sau khi ngưng dùng thuốc ngừa thai uống kết hợp. Hiệu quả của steroid ngừa thai có thể giảm khi điều trị đồng thời với dexamethasone.

Cấy ghép và vòng tránh thai chứa levonorgestrel có liên quan đến tăng nguy cơ nhiễm khuẩn vào thời điểm đặt vòng và chảy máu âm đạo bất thường. Kháng sinh dự phòng nên được xem xét đặc biệt ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính.

Vòng tránh thai chứa đồng không thường được khuyến dùng vì có thể có nguy cơ nhiễm khuẩn vào thời điểm đặt vòng và thời gian hành kinh, có thể làm tổn thương các bệnh nhân bị giảm bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu.

Thử thai

Theo quy định tại địa phương, các phép thử thai có kiểm tra y tế với độ nhạy tối thiểu là 25 mIU/ml phải được thực hiện cho phụ nữ có khả năng mang thai như được trình bày dưới đây. Yêu cầu này bao gồm những phụ nữ có khả năng mang thai đã thực hiện việc kiêng khem tuyệt đối và liên tục. Lý tưởng nhất là việc thử thai, kê toa thuốc và xuất thuốc nên được tiến hành trong cùng một ngày. Việc phát thuốc lenalidomide cho phụ nữ có khả năng mang thai nên tiến hành trong vòng 7 ngày kể từ ngày được kê toa.

Trước khi bắt đầu điều trị

Thử thai được giám sát về y tế phải được thực hiện trong khi tư vấn, khi kê toa lenalidomide, hoặc trong 3 ngày trước khi đến khám khi bệnh nhân đã sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả ít nhất 4

tuần. Thử nghiệm phải đảm bảo rằng bệnh nhân không mang thai khi bắt đầu điều trị với lenalidomide.

Theo dõi và kết thúc điều trị

Thử thai được giám sát về y tế nên được lặp lại ít nhất 4 tuần một lần, kể cả ít nhất 4 tuần sau khi kết thúc điều trị, ngoại trừ trường hợp được xác nhận đã triệt sản. Những phép thử thai này nên được thực hiện vào ngày bác sĩ kê đơn hoặc trong 3 ngày trước khi đến khám với bác sĩ kê đơn.

Các biện pháp phòng ngừa bổ sung

Bệnh nhân phải được hướng dẫn rằng không bao giờ đưa sản phẩm thuốc này cho người khác và trả lại bất cứ viên nang nào không dùng đến cho dược sĩ của họ khi kết thúc điều trị để tái bỏ an toàn. Bệnh nhân không nên hiến máu trong khi điều trị hoặc ít nhất 7 ngày sau khi ngưng dùng lenalidomide.

Cán bộ y tế và người chăm sóc nên mang găng tay y tế không bột khi thao tác với vỉ thuốc hoặc viên nang.

Phụ nữ mang thai hoặc nghi ngờ mang thai không nên thao tác với vỉ thuốc hoặc viên nang.

Tài liệu giáo dục, các giới hạn về kê toa và phân phát

Để hỗ trợ bệnh nhân tránh phơi nhiễm lenalidomide ở thai nhi, chủ giấy phép lưu hành sản phẩm sẽ cung cấp tài liệu giáo dục cho các cán bộ y tế để củng cố các cảnh báo về khả năng gây quái thai của lenalidomide, đưa ra các lời khuyên về ngừa thai trước khi bắt đầu điều trị và hướng dẫn về sự cần thiết phải thử thai. Người kê đơn phải thông báo cho bệnh nhân nam và nữ về nguy cơ gây quái thai có thể xảy ra và các biện pháp ngăn ngừa thai nghiêm ngặt được quy định trong Chương trình phòng tránh thai và cung cấp cho bệnh nhân cuốn cẩm nang giáo dục thích hợp, thẻ bệnh nhân và/ hoặc công cụ tương đương theo hệ thống thẻ bệnh nhân toàn quốc. Một hệ thống phân phối kiểm soát quốc gia đã được thực hiện với sự hợp tác của Cơ quan có Thẩm quyền mỗi quốc gia. Hệ thống phân phối có kiểm soát bao gồm việc sử dụng thẻ bệnh nhân và/ hoặc công cụ tương đương để kê toa và/ hoặc kiểm soát phân phối và thu thập dữ liệu chi tiết liên quan đến chỉ định để theo dõi chặt chẽ việc sử dụng thuốc không theo hướng dẫn (off-label use) trong lãnh thổ quốc gia. Lý tưởng nhất là việc thử thai, kê đơn và xuất thuốc nên tiến hành trong cùng một ngày. Việc phát thuốc lenalidomide cho phụ nữ có khả năng mang thai nên tiến hành trong vòng 7 ngày kể từ ngày kê đơn và sau khi thử thai âm tính được giám sát y tế.

Việc kê đơn thuốc cho phụ nữ có khả năng mang thai có thể áp dụng trong thời gian điều trị tối đa 4 tuần theo các chỉ định, phác đồ liều dùng đã được phê duyệt, và kê đơn thuốc cho các bệnh nhân khác có thể áp dụng trong thời gian điều trị tối đa 12 tuần.

Các cảnh báo đặc biệt khác và thận trọng khi sử dụng

Nhồi máu cơ tim

Nhồi máu cơ tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng lenalidomide, đặc biệt ở những người có các yếu tố nguy cơ đã biết và trong vòng 12 tháng đầu khi dùng phối hợp với dexamethasone. Bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đã biết - kể cả huyết khối trước đó - cần được theo dõi chặt chẽ và cần phải có hành động để giảm thiểu tất cả các yếu tố nguy cơ có thể điều chỉnh được (ví dụ: hút thuốc lá, tăng huyết áp và tăng lipid máu).

Các biến cố ở huyết khối động mạch và tĩnh mạch

Ở những bệnh nhân đa u tủy, sự kết hợp của lenalidomide và dexamethasone có liên quan đến tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (chủ yếu là huyết khối tĩnh mạch sâu và tắc mạch phổi). Chứng huyết khối tĩnh mạch cho thấy ở mức độ thấp hơn khi dùng lenalidomide kết hợp với melphalan và prednisone.

Ở những bệnh nhân bị đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy và u lympho tế bào mantle, điều trị bằng đơn trị liệu lenalidomide cũng có liên quan đến nguy cơ huyết khối tĩnh mạch (chủ yếu huyết khối tĩnh mạch sâu và nghẽn mạch phổi), nhưng ở mức độ thấp hơn ở bệnh nhân bị đa u tủy điều trị lenalidomide phối hợp.

Ở những bệnh nhân bị đa u tủy, phối hợp lenalidomide với dexamethasone có liên quan đến tăng nguy cơ thuyên tắc động mạch (chủ yếu thiếu máu cơ tim và biến chứng mạch máu não) và được ghi nhận ở mức độ thấp hơn khi dùng lenalidomide phối hợp với melphalan và prednisone. Nguy cơ thuyên tắc động mạch thấp hơn ở bệnh nhân đa u tủy điều trị lenalidomide đơn trị liệu so với ở bệnh nhân dùng lenalidomide phối hợp.

Vì thế cần phải theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ đã biết về nghẽn mạch huyết khối - kể cả chứng huyết khối trước đó. Cần phải có hành động để giảm thiểu tất cả các yếu tố nguy

cơ có thể điều chỉnh được (ví dụ như hút thuốc lá, tăng huyết áp và tăng lipid máu). Việc sử dụng đồng thời các thuốc kích thích tạo hồng cầu hoặc tiền sử bệnh huyết khối tắc mạch trước đó cũng có thể làm tăng nguy cơ huyết khối ở những bệnh nhân này. Do đó, các thuốc kích thích tạo hồng cầu, hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nguy cơ huyết khối, chẳng hạn như liệu pháp thay thế hormone, nên được sử dụng cẩn thận ở bệnh nhân đa u tủy dùng lenalidomide và dexamethasone. Nồng độ huyết cầu tố trên 12 g/dl thì ngưng các tác nhân kích thích tạo hồng cầu.

Bệnh nhân và bác sĩ nên theo dõi các dấu hiệu và triệu chứng của nghẽn mạch huyết khối. Bệnh nhân nên được hướng dẫn để đi khám bệnh nếu họ có các triệu chứng như thở ngắn, đau ngực, cánh tay hoặc sưng chân. Các thuốc chống huyết khối dự phòng được khuyến cáo, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ huyết khối bổ sung. Quyết định sử dụng các biện pháp phòng ngừa huyết khối nên được thực hiện sau khi đánh giá cẩn thận các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn của mỗi bệnh nhân.

Nếu bệnh nhân trải qua bất kỳ biến cố nghẽn mạch huyết khối nào, phải ngưng điều trị và bắt đầu điều trị kháng đông tiêu chuẩn. Một khi bệnh nhân đã ổn định về điều trị chống đông máu và bất kỳ biến chứng nào của biến cố về nghẽn mạch huyết khối đã được điều trị, điều trị lenalidomide có thể được bắt đầu lại ở liều khởi đầu phụ thuộc vào đánh giá nguy cơ lợi ích. Bệnh nhân nên tiếp tục điều trị chống đông trong suốt quá trình điều trị lenalidomide.

Tăng huyết áp phổi

Các trường hợp tăng huyết áp phổi, một số trường hợp tử vong, đã được báo cáo ở bệnh nhân điều trị lenalidomide. Bệnh nhân nên được đánh giá các dấu hiệu và triệu chứng bệnh tim phổi tim ẩn trước khi bắt đầu điều trị và trong thời gian điều trị lenalidomide.

Giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu

Độc tính giới hạn liều chủ yếu của lenalidomide bao gồm giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu. Xét nghiệm công thức máu đầy đủ bao gồm đánh giá bạch cầu có chênh lệch, đánh giá tiểu cầu, hemoglobin và hematocrit nên được thực hiện lúc đầu, mỗi tuần trong 8 tuần đầu điều trị lenalidomide và hàng tháng sau đó để theo dõi giảm tế bào máu. Ở bệnh nhân u lympho tế bào mantle, kế hoạch theo dõi nên được tiến hành mỗi 2 tuần ở các chu kỳ 3 và 4, và sau đó vào đầu mỗi chu kỳ. Ở bệnh nhân mắc u lympho thể nang, kế hoạch theo dõi nên tiến hành mỗi tuần trong 3 tuần đầu tiên của chu kỳ 1 (28 ngày), mỗi 2 tuần của chu kỳ 2 đến 4, và sau đó vào đầu mỗi chu kỳ. Có thể cần phải giảm liều hoặc ngưng điều trị.

Trong trường hợp giảm bạch cầu trung tính, bác sĩ nên xem xét việc sử dụng các yếu tố tăng trưởng trong điều trị bệnh nhân. Bệnh nhân nên báo cáo kịp thời về các cơn sốt.

Bệnh nhân và bác sĩ nên quan sát các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu, bao gồm đốm xuất huyết và chảy máu cam, đặc biệt ở những bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc có thể gây chảy máu.

Đồng thời điều trị lenalidomide với các thuốc ức chế tùy khác nên được thực hiện thận trọng.

- Đa u tủy mới mắc ở những bệnh nhân đã trải qua ghép tủy tự thân điều trị lenalidomide duy trì

Các phản ứng bất lợi từ CALGB 100104 bao gồm các biến cố ghi nhận sau khi dùng liều cao melphalan và ASCT (HDM/ASCT) cũng như các biến cố trong thời gian điều trị duy trì. Một phân tích thứ hai đã xác định các biến cố xảy ra sau khi bắt đầu điều trị duy trì. Trong nghiên cứu IFM 2005-02, các phản ứng bất lợi chỉ được ghi nhận trong thời gian điều trị duy trì.

Nhìn chung, giảm bạch cầu trung tính độ 4 được ghi nhận với tần suất cao hơn trong nhóm điều trị duy trì lenalidomide so với nhóm giả được trong 2 nghiên cứu đánh giá duy trì lenalidomide ở bệnh nhân NDMM những người đã trải qua ASCT (32,1% so với 26,7% [16,1% so với 1,8% sau khi bắt đầu điều trị duy trì] trong nghiên cứu CALGB 100104 và 16,4% so với 0,7% trong nghiên cứu IFM 2005-02, tương ứng). Các phản ứng bất lợi giảm bạch cầu trung tính xuất hiện khi điều trị dẫn đến ngưng sử dụng lenalidomide được ghi nhận 2,2% trong nghiên cứu CALGB 100104 và 2,4% trong nghiên cứu IFM 2005-02. Giảm bạch cầu trung tính kèm sốt độ 4 được báo cáo với tần suất tương tự ở nhóm duy trì lenalidomide so với nhóm duy trì giả được trong cả hai nghiên cứu (0,4% so với 0,5% [0,4% so với 0,5% sau khi bắt đầu điều trị duy trì] trong nghiên cứu CALGB 100104 và 0,3% so với 0% trong nghiên cứu IFM 2005-02 tương ứng). Bệnh nhân nên thông báo ngay tình trạng sốt, có thể cần ngưng điều trị và/hoặc giảm liều.

Giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 được quan sát với tần suất cao hơn trong nhóm duy trì lenalidomide so với nhóm duy trì giả được trong các nghiên cứu đánh giá duy trì lenalidomide ở bệnh nhân NDMM đã trải qua ASCT (37,5% so với 30,3% [17,9% so với 4,1% sau khi bắt đầu điều trị duy trì] trong nghiên cứu CALGB 100104 và 13,0% so với 2,9% trong nghiên cứu IFM 2005-02 tương ứng). Bệnh nhân và thầy thuốc được khuyến quan sát các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu, bao gồm đốm xuất

huyết và chảy máu cam, đặc biệt ở những bệnh nhân sử dụng đồng thời với các thuốc có thể gây chảy máu.

- *Đa u tủy mới được chẩn đoán ở những bệnh nhân không đủ điều kiện cấy ghép điều trị lenalidomide kết hợp bortezomib và dexamethasone*

Giảm bạch cầu trung tính độ 4 được ghi nhận với tần suất thấp hơn trong nhóm điều trị lenalidomide phối hợp với bortezomib và dexamethasone (RVd) so với nhóm đối chứng (Rd) (2,7% so với 5,9%) trong nghiên cứu SWOG S0777. Giảm bạch cầu kèm sốt độ 4 được báo cáo với tần suất tương tự trong nhóm RVd và Rd (0,0% so với 0,4%). Bệnh nhân nên báo cáo ngay các trường hợp sốt; có thể cần ngưng điều trị và / hoặc giảm liều.

Giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 được quan sát với tần suất cao hơn trong nhóm RVd so với nhóm đối chứng Rd (17,2% so với 9,4%).

- *Đa u tủy mới được chẩn đoán ở bệnh nhân điều trị lenalidomide kết hợp với dexamethasone liều thấp*

Giảm bạch cầu trung tính độ 4 đã được quan sát thấy ở nhóm dùng lenalidomide kết hợp với dexamethasone liều thấp ở một mức độ thấp hơn so với nhóm đối chứng (8,5% ở nhóm Rd [điều trị liên tục] và Rd18 [điều trị trong 18 chu kỳ 4 tuần] so với 15% ở nhóm melphalan/prednisone/thalidomide). Các trường hợp sốt giảm bạch cầu trung tính độ 4 phù hợp với nhóm đối chứng (0,6% ở những bệnh nhân được điều trị lenalidomide/dexamethasone Rd và Rd18 so với 0,7% ở nhóm dùng melphalan/prednisone/thalidomide).

Giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 được ghi nhận ít hơn ở nhóm Rd và Rd18 so với nhóm đối chứng (8,1% và 11,1% tương ứng).

- *Đa u tủy mới được chẩn đoán ở bệnh nhân không đủ điều kiện để cấy ghép, điều trị bằng lenalidomide kết hợp với melphalan và prednisone*

Sự kết hợp của lenalidomide với melphalan và prednisone trong các thử nghiệm lâm sàng cho những bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán có liên quan đến tỷ lệ cao hơn của giảm bạch cầu trung tính độ 4 (34,1% ở nhóm melphalan, prednisone và lenalidomide, sau đó dùng lenalidomide (MPR + R) và melphalan, prednisone và lenalidomide tiếp theo là bệnh nhân điều trị giả được (MPR + p) so với 7,8% ở bệnh nhân được điều trị bằng MPP + p). Các đợt giảm bạch cầu trung tính có sốt độ 4 không được quan sát thường xuyên (1,7% ở bệnh nhân dùng MPR + R / MPR + p so với 0,0% ở bệnh nhân được điều trị bằng MPP + p).

Sự kết hợp của lenalidomide với melphalan và prednisone ở bệnh nhân mắc đa u tủy có liên quan đến tỷ lệ cao hơn của giảm tiểu cầu độ 3 và độ 4 (40,4% ở bệnh nhân điều trị MPR + R / MPR + p, so với 13,7% ở bệnh nhân được điều trị bằng MPP + p).

- *Đa u tủy đã được điều trị ít nhất một liệu pháp trước đó*

Sự kết hợp của lenalidomide với dexamethasone ở bệnh nhân mắc đa u tủy được điều trị ít nhất một liệu pháp trước đó có liên quan đến tỷ lệ cao hơn của giảm bạch cầu trung tính độ 4 (5,1% ở bệnh nhân dùng lenalidomide/dexamethasone so với 0,6% ở bệnh nhân dùng giả được/dexamethasone); các đợt sốt giảm bạch cầu trung tính độ 4 được ghi nhận không thường xuyên (0,6% ở những bệnh nhân điều trị lenalidomide/dexamethasone so với 0,0% ở bệnh nhân dùng giả được/dexamethasone). Sự kết hợp của lenalidomide với dexamethasone ở bệnh nhân mắc đa u tủy có liên quan đến tỷ lệ cao hơn của giảm tiểu cầu độ 3 và 4 (tỷ lệ 9,9% và 1,4% tương ứng ở bệnh nhân điều trị lenalidomide/dexamethasone so với 2,3% và 0,0% ở các bệnh nhân được điều trị giả được/dexamethasone).

- *Hội chứng loạn sản tủy*

Việc điều trị bằng lenalidomide ở các bệnh nhân bị hội chứng loạn sản tủy có liên quan đến tỷ lệ cao hơn của giảm bạch cầu trung tính độ 3 và 4 và giảm tiểu cầu so với bệnh nhân dùng giả được.

- *U lympho tế bào mantle*

Điều trị lenalidomide ở bệnh nhân u lympho tế bào mantle có liên quan đến tỷ lệ cao hơn của giảm bạch cầu trung tính độ 3 và 4 so với nhóm đối chứng.

- *U lympho thể nang*

Phối hợp lenalidomide với rituximab ở bệnh nhân u lympho thể nang có liên quan đến tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4 cao hơn so với bệnh nhân nhóm giả được/ rituximab. Giảm bạch cầu trung tính có sốt và giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 thường được quan sát trong nhóm lenalidomide/ rituximab.

Rối loạn tuyến giáp

Một số trường hợp mắc chứng suy giáp và cường giáp đã được báo cáo. Khuyến cáo kiểm soát tối ưu các bệnh đi kèm ảnh hưởng đến chức năng tuyến giáp trước khi bắt đầu điều trị. Nên kiểm tra chức năng tuyến giáp lúc đầu và trong quá trình điều trị.

Bệnh thần kinh ngoại biên

Lenalidomide có cấu trúc liên quan đến thalidomide, là chất gây ra bệnh thần kinh ngoại biên nặng. Tỷ lệ bệnh thần kinh ngoại biên không tăng khi dùng lenalidomide phối hợp với dexamethasone hoặc melphalan và prednisone hoặc lenalidomide đơn trị liệu hoặc sử dụng lâu dài lenalidomide trong điều trị đa u tủy mới được chẩn đoán.

Phối hợp lenalidomide với bortezomib đường tĩnh mạch và dexamethasone cho bệnh nhân đa u tủy có liên quan đến tần suất bệnh thần kinh ngoại biên cao hơn. Tần suất thấp hơn khi dùng bortezomib tiêm dưới da. Để biết thêm chi tiết, tham khảo thông tin tóm tắt đặc tính sản phẩm của bortezomib.

Phản ứng lan rộng khối u và hội chứng ly giải khối u

Vì lenalidomide có hoạt tính chống ung thư nên các biến chứng của hội chứng ly giải khối u (TLS) có thể xảy ra. Một số trường hợp TLS và phản ứng lan rộng khối u (TFR) bao gồm tử vong đã được báo cáo. Các bệnh nhân có nguy cơ TLS và TFR là những bệnh nhân có gánh nặng khối u cao trước khi điều trị. Cần thận trọng khi đưa những bệnh nhân này vào điều trị lenalidomide. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ, đặc biệt là trong chu kỳ đầu tiên hoặc tăng liều, và các biện pháp phòng ngừa thích hợp được thực hiện.

• U lympho tế bào mantle

Khuyến cáo theo dõi và đánh giá cẩn thận TFR. Bệnh nhân có chỉ số tiên lượng quốc tế u lympho tế bào mantle cao (MIPI) khi chẩn đoán hoặc có khối u ban đầu lớn (ít nhất có một tổn thương ≥ 7 cm đường kính dài nhất) có thể có nguy cơ bị TFR. Phản ứng lan rộng khối u có thể bắt chước tiến triển của bệnh (PD). Bệnh nhân trong nghiên cứu MCL-002 và MCL-001 bị TFR độ 1 và 2 được điều trị corticosteroid, NSAID và/ hoặc thuốc giảm đau gây nghiện để điều trị các triệu chứng TFR. Nên quyết định điều trị TFR sau khi đánh giá lâm sàng cẩn thận bệnh nhân.

• U lympho thể nang

Khuyến cáo đánh giá và theo dõi cẩn thận TFR. Lan rộng khối u có thể bắt chước tiến triển bệnh. Bệnh nhân bị TFR độ 1 và 2 được điều trị corticosteroid, NSAID và/ hoặc thuốc giảm đau gây nghiện để điều trị triệu chứng của TFR. Nên quyết định điều trị TFR sau khi đánh giá lâm sàng cẩn thận bệnh nhân.

Khuyến cáo theo dõi và đánh giá cẩn thận TLS. Bệnh nhân phải được cung cấp đủ nước và điều trị dự phòng TLS ngoài bằng hóa học được cập nhật hàng tuần trong suốt chu kỳ đầu tiên hoặc lâu hơn khi có chỉ định lâm sàng.

Gánh nặng khối u

• U lympho tế bào mantle

Không nên dùng lenalidomide để điều trị bệnh nhân có gánh nặng khối u cao nếu có các phương pháp điều trị thay thế.

Tử vong sớm

Trong nghiên cứu MCL-002 có sự gia tăng rõ ràng trong tử vong sớm (trong vòng 20 tuần). Bệnh nhân có gánh nặng khối u ở giai đoạn ban đầu có nguy cơ tử vong sớm tăng, có 16/81 (20%) trường hợp tử vong sớm ở nhóm lenalidomide và 2/28 (7%) tử vong sớm ở nhóm đối chứng. Trong vòng 52 tuần, các giá trị tương ứng là 32/81 (40%) và 6/28 (21%).

Các biến cố bất lợi

Trong nghiên cứu MCL-002, trong suốt chu kỳ điều trị 1, 11/81 bệnh nhân (14%) có gánh nặng khối u cao rút khỏi nhóm điều trị lenalidomide so với 1/28 bệnh nhân (4%) trong nhóm đối chứng. Lý do chính của việc rút khỏi nhóm điều trị lenalidomide ở bệnh nhân có gánh nặng khối u cao trong chu kỳ điều trị 1 là do các biến cố bất lợi, 7/11 (64%).

Do đó, cần theo dõi chặt chẽ các biến cố bất lợi ở bệnh nhân có gánh nặng khối u cao kể cả các dấu hiệu của phản ứng lan rộng khối u (TFR). Tham khảo thêm mục *Liều lượng và cách dùng* đối với điều chỉnh liều cho TFR.

Gánh nặng khối u cao được định nghĩa khi ít nhất có 1 tổn thương ≥ 5 cm đường kính hoặc có 3 tổn thương ≥ 3 cm.

Phản ứng dị ứng và phản ứng da nặng

Các trường hợp phản ứng dị ứng bao gồm phù mạch, phản ứng phản vệ và phản ứng da nặng bao gồm SJS, TEN và DRESS đã được ghi nhận ở những bệnh nhân điều trị lenalidomide. Bệnh nhân

phải được bác sỹ tư vấn về các dấu hiệu và triệu chứng của các phản ứng này và phải được chăm sóc y tế ngay khi các phản ứng này xảy ra. Phải ngừng sử dụng lenalidomide khi bị phù mạch, phản ứng phản vệ, ban bong nước hay bong vảy, hoặc nếu nghi ngờ bị SJS, TEN hoặc DRESS, và không được bắt đầu lại sau khi không còn các triệu chứng này nữa. Nên cân nhắc tạm ngưng hoặc ngừng sử dụng lenalidomide đối với các dạng phản ứng da khác tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng. Bệnh nhân đã bị phản ứng dị ứng trước đó khi điều trị thalidomide cần được theo dõi chặt chẽ do phản ứng chéo có thể xảy ra giữa thalidomide và lenalidomide đã được báo cáo trong y văn. Bệnh nhân có tiền sử phát ban nặng liên quan đến điều trị thalidomide không được dùng lenalidomide.

U nguyên phát thứ hai (Second primary malignancies: SPM)

Tăng tỉ lệ u nguyên phát thứ hai đã được ghi nhận trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy đã được điều trị trước đó dùng lenalidomide/ dexamethasone (3,98 trên 100 người-năm) so với nhóm đối chứng (1,38 trên 100 người-năm). SPM không xâm lấn bao gồm ung thư da tế bào đáy hoặc tế bào vảy. Phần lớn SPM không xâm lấn là khối u đặc.

Trong các thử nghiệm lâm sàng đối với bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán không đủ điều kiện để cấy ghép, đã ghi nhận tăng 4,9 lần tỉ lệ SPM huyết học (các trường hợp AML, MDS) ở bệnh nhân điều trị lenalidomide kết hợp với melphalan và prednisone cho đến khi bệnh tiến triển (1,75 trên 100 người-năm) so với melphalan kết hợp với prednisone (0,36 trên 100 người-năm).

Tăng 2,12 lần tỉ suất mắc bệnh SPM u đặc đã được quan sát ở những bệnh nhân điều trị lenalidomide (9 chu kỳ) phối hợp với melphalan và prednisone (1,57 trên 100 người-năm) so với melphalan kết hợp prednisone (0,74 trên 100 người-năm).

Ở những bệnh nhân điều trị lenalidomide phối hợp với dexamethasone cho đến khi bệnh tiến triển hoặc trong 18 tháng, tỉ lệ SPM huyết học (0,16 trên 100 người-năm) không tăng so với thalidomide phối hợp melphalan và prednisone (0,79 trên 10 người-năm).

Tăng 1,3 lần tỉ lệ SPM u đặc đã được quan sát ở bệnh nhân điều trị lenalidomide phối hợp dexamethasone cho đến khi bệnh tiến triển hoặc trong 18 tháng (1,58 trên 100 người-năm) so với thalidomide phối hợp với melphalan và prednisone (1,19 trên 100 người-năm).

Ở những bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán dùng lenalidomide phối hợp với bortezomib và dexamethasone, tỉ lệ SPM huyết học là 0,00 – 0,16 trên 100 người-năm và tỉ lệ SPM u đặc là 0,21-1,04 trên 100 người-năm.

Nguy cơ u nguyên phát thứ hai tăng lên có liên quan đến lenalidomide có tương quan đến việc bị NDMM sau khi ghép tế bào gốc. Mặc dù nguy cơ này không hoàn toàn đặc trưng, nên lưu ý khi cân nhắc và sử dụng lenalidomide trong trường hợp này.

Tỉ lệ u ác tính huyết học, phần lớn AML, MDS và u tế bào B (bao gồm u lympho không Hodgkin's) là 1,31 trên 100 người-năm đối với nhóm dùng lenalidomide và 0,58 trên 100 người-năm ở nhóm giả được (1,02 trên 100 người-năm đối với bệnh nhân dùng lenalidomide sau ASCT và 0,60 trên 100 người-năm ở nhóm không dùng lenalidomide sau ASCT). Tỉ lệ SPM u đặc là 1,36 trên 100 người-năm ở nhóm lenalidomide và 1,05 trên 100 người-năm ở nhóm giả được (1,26 trên 100 người-năm ở bệnh nhân dùng lenalidomide sau ASCT và 0,60 trên 100 người-năm ở bệnh nhân không dùng lenalidomide sau ASCT).

Cần tính đến nguy cơ xuất hiện SPM huyết học trước khi bắt đầu điều trị lenalidomide hoặc ở dạng phối hợp với melphalan hoặc ngay sau khi dùng liều cao melphalan và ASCT. Cần đánh giá cẩn thận bệnh nhân trước và trong quá trình điều trị sử dụng tầm soát ung thư chuẩn đối với SPM và áp dụng các điều trị chuẩn theo chỉ định.

Tiến triển đến bệnh bạch cầu tủy cấp ở bệnh MDS nguy cơ trung bình 1 và thấp

- Nhiễm sắc thể đồ (Karyotype)

Các biến cơ bản bao gồm phức hợp di truyền học tế bào có liên quan đến tiến triển đến AML ở những người lệ thuộc vào truyền máu và có bất thường Del (5q). Trong một phân tích kết hợp hai thử nghiệm lâm sàng lenalidomide đối với triệu chứng loạn sản tủy nguy cơ trung bình 1 và thấp, những người có 1 phức hợp di truyền học tế bào có nguy cơ tích lũy trong 2 năm tiến triển đến AML cao nhất (38,6%). Tỉ lệ tiến triển đến AML ước tính trong 2 năm ở những bệnh nhân có một bất thường Del (5q) là 13,8% so với 17,3% có bất thường Del(5q) và một bất thường di truyền học tế bào khác.

Do đó, tỉ lệ lợi ích/ nguy cơ của lenalidomide khi MDS có liên quan đến Del (5q) và phức hợp di truyền học tế bào chưa được biết.

- Tình trạng TP53

Đột biến TP53 hiện diện ở 20-25% bệnh nhân MDS Del 5q có nguy cơ thấp hơn và có liên quan đến nguy cơ cao hơn tiến triển đến AML. Trong một phân tích hậu định của một thử nghiệm lâm sàng của lenalidomide đối với triệu chứng MDS nguy cơ trung bình 1 và thấp (MDS-004), tỉ lệ tiến triển đến AML trong 2 năm ước tính khoảng 27,5% ở những bệnh nhân dương tính IHC-p53 (giới hạn mất màu nhân 1%, sử dụng đánh giá hóa mô miễn dịch của protein p53 như là đại diện cho tình trạng đột biến TP53) và 3,6% ở bệnh nhân âm tính IHC-p53 ($p=0,0038$).

Tiến triển thành u ác tính ở u lympho tế bào mantle

Trong u lympho tế bào mantle, AML, u tế bào B và ung thư da không melanine (NMSC: Non-melanoma skin cancer) được xác định có nguy cơ.

U nguyên phát thứ hai ở u lympho thể nang

Trong nghiên cứu iNHL tái phát/ kháng trị có bao gồm bệnh nhân u lympho thể nang, nguy cơ u ác tính nguyên phát thứ hai (SPM: Second Primary Malignancies) trong nhóm lenalidomide/rituximab không tăng so với nhóm giả được/ rituximab. U ác tính nguyên phát thứ hai về huyết học của AML xảy ra ở 0,29 trên 100 người-năm ở nhóm lenalidomide/ rituximab so với 0,29 trên 100 người-năm ở bệnh nhân dùng giả được/ rituximab. Tỉ lệ SPM huyết học kết hợp với u đặc (loại trừ ung thư da không melanine) là 0,87 trên 100 người – năm trong nhóm lenalidomide/ rituximab so với 1,17 trên 100 người-năm ở nhóm dùng giả được/ rituximab với trung vị thời gian theo dõi là 30,59 tháng (khoảng 0,6 đến 50,9 tháng).

Ung thư da không melanine là nguy cơ đã xác định và bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy của da hoặc ung thư biểu mô tế bào đáy.

Bác sĩ nên theo dõi bệnh nhân xuất hiện SPM. Nên cân nhắc cả lợi ích có thể có và nguy cơ của lenalidomide khi xem xét điều trị lenalidomide.

Rối loạn gan

Suy gan bao gồm các trường hợp tử vong đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị lenalidomide phối hợp: suy gan cấp, viêm gan nhiễm độc, viêm gan ly giải tế bào, viêm gan ứ mật, và viêm gan hỗn hợp ứ mật/ ly giải tế bào. Cơ chế của nhiễm độc gan do thuốc nặng chưa được biết mặc dù trong một số trường hợp bệnh gan do virus trước đó, tăng men gan, điều trị kháng sinh có thể là các yếu tố nguy cơ.

Xét nghiệm chức năng gan bất thường được báo cáo thường xuyên và thường không có triệu chứng và có thể hồi phục khi ngưng dùng thuốc. Khi các thông số trở lại mức cơ bản, có thể xem xét điều trị ở liều thấp hơn.

Lenalidomide được bài tiết qua thận. Cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhằm tránh tăng nồng độ thuốc trong huyết tương làm tăng nguy cơ phản ứng bất lợi về huyết học hoặc độc tính gan. Khuyến khích theo dõi chức năng gan, đặc biệt khi có tiền sử viêm gan do virus tái phát hoặc khi phối hợp lenalidomide với các thuốc đã biết có liên quan đến rối loạn chức năng gan.

Nhiễm khuẩn kèm hoặc không kèm giảm bạch cầu

Bệnh nhân bị đa u tủy có khuynh hướng phát triển nhiễm khuẩn bao gồm viêm phổi. Tỉ lệ nhiễm khuẩn cao hơn được ghi nhận khi dùng lenalidomide phối hợp với dexamethasone hơn phối hợp với MPT ở bệnh nhân NDMM những người không đủ điều kiện để cấy ghép, và với điều trị duy trì lenalidomide so với giả được ở bệnh nhân bị NDMM đã trải qua ASCT. Nhiễm khuẩn $\geq$ độ 3 xảy ra khi bị giảm bạch cầu trung tính ở ít hơn 1/3 bệnh nhân.

Bệnh nhân có nguy cơ nhiễm khuẩn đã biết nên được theo dõi chặt chẽ. Tất cả bệnh nhân phải được chăm sóc y tế ngay khi có dấu hiệu nhiễm khuẩn đầu tiên (ví dụ ho, sốt,...) do đó cho phép điều trị sớm để giảm mức độ nghiêm trọng.

Tái hoạt hóa virus

Các trường hợp tái hoạt hóa virus đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng lenalidomide bao gồm herpes zoster nặng hoặc tái hoạt hóa virus viêm gan B (HBV).

Một số trường hợp tái hoạt hóa virus đã dẫn đến tử vong.

Một số trường hợp tái hoạt hóa herpes zoster gây ra phát tán herpes zoster, viêm màng não herpes zoster, hoặc herpes zoster mắt cần ngừng điều trị lenalidomide tạm thời hoặc vĩnh viễn và điều trị thuốc kháng virus đầy đủ.

Tái hoạt hóa viêm gan B hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân dùng lenalidomide đã nhiễm virus viêm gan B trước đó. Một vài trường hợp này tiến triển đến suy gan cấp phải ngưng điều trị lenalidomide và điều trị thuốc kháng virus đầy đủ. Nên xác định tình trạng virus viêm gan B trước khi bắt đầu điều trị lenalidomide. Đối với những bệnh nhân dương tính với HBV, nên tham vấn bác

sỹ chuyên khoa viêm gan B. Thận trọng khi dùng lenalidomide cho bệnh nhân đã nhiễm HBV trước đó kể cả bệnh nhân có kết quả xét nghiệm anti-HBc dương tính nhưng HBsAg âm tính. Những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu và triệu chứng nhiễm HBV hoạt động trong suốt thời gian điều trị.

Bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển

Một số trường hợp bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) bao gồm tử vong đã được báo cáo với lenalidomide. PML được ghi nhận vài tháng đến vài năm sau khi bắt đầu điều trị lenalidomide. Các trường hợp thường xảy ra khi dùng đồng thời dexamethasone hoặc điều trị trước đó với các tác nhân hóa trị ức chế miễn dịch khác. Bác sỹ cần theo dõi bệnh nhân định kỳ hoặc cân nhắc PML trong các chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân có triệu chứng bệnh lý thần kinh xấu hơn hoặc mới, các dấu hiệu, triệu chứng về thái độ hoặc nhận thức. Khuyến cáo bệnh nhân nên thông báo cho bạn tình hoặc người chăm sóc về việc điều trị bởi vì họ có thể chú ý các triệu chứng mà bệnh nhân không nhận thức được. Đánh giá PML nên dựa trên kiểm tra hệ thần kinh, chụp cộng hưởng từ não và phân tích dịch não tủy đối với DNA của virus JC bằng phương pháp PCR hoặc sinh thiết não kèm xét nghiệm JCV. Kết quả PCR JVC âm tính không loại trừ PML. Có thể cần theo dõi bổ sung và đánh giá nếu không có chẩn đoán thay thế được thiết lập.

Nếu nghi ngờ PML, việc tiếp tục dùng liều phải ngưng lại cho đến khi loại trừ PML. Nếu PML đã được xác định, phải ngưng dùng lenalidomide vĩnh viễn.

Bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán

Tỷ lệ không dung nạp cao hơn (các tác dụng phụ độ 3 hoặc 4, các tác dụng phụ nghiêm trọng, ngưng dùng thuốc) ở bệnh nhân > 75 tuổi, giai đoạn III của ISS, ECOG PS ≥ 2 hoặc CLcr < 60 mL/phút khi dùng lenalidomide kết hợp. Bệnh nhân cần được đánh giá cẩn thận về khả năng dung nạp lenalidomide khi dùng kết hợp, có xét đến độ tuổi, ISS giai đoạn III, ECOG PS ≥ 2 hoặc CLcr < 60 mL/phút.

Dục thủy tinh thể

Dục thủy tinh thể đã được báo cáo với tần số cao hơn ở những bệnh nhân dùng lenalidomide kết hợp với dexamethasone đặc biệt khi dùng trong thời gian dài. Nên thường xuyên kiểm tra thị lực.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI LOẠI BỎ VÀ THAO TÁC

Không được mở hay nghiền viên nang. Nếu bột lenalidomide tiếp xúc với da, phải rửa da ngay lập tức và hoàn toàn bằng xà phòng và nước. Nếu lenalidomide tiếp xúc với niêm mạc, phải rửa niêm mạc kỹ với nước.

Bác sỹ và người chăm sóc nên mang găng tay dùng một lần khi thao tác với vi thuốc hoặc viên nang. Sau đó phải loại bỏ găng tay cẩn thận để tránh tiếp xúc với da, đặt trong túi nhựa có thể niêm phong được và thải bỏ theo quy định của địa phương. Sau đó phải rửa tay kỹ với nước và xà phòng. Phụ nữ có thai hoặc nghi ngờ mang thai không nên thao tác với vi thuốc hoặc viên nang (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc*).

Bất kỳ lượng thuốc không sử dụng hoặc còn thừa phải được trả lại cho dược sỹ để loại bỏ theo quy định của địa phương.

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Các thuốc kích thích tạo hồng cầu, hoặc các thuốc khác có thể làm tăng nguy cơ huyết khối, ví dụ như liệu pháp thay thế hormon, nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đa u tủy đang điều trị lenalidomide và dexamethasone.

Thuốc uống tránh thai

Hiện chưa có nghiên cứu tương tác nào được thực hiện với thuốc ngừa thai uống. Lenalidomide không phải là thuốc gây cảm ứng enzyme. Trong một nghiên cứu *in vitro* với tế bào gan người, lenalidomide, ở các nồng độ khác nhau đã không gây cảm ứng CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 và CYP3A4/5. Do đó, cảm ứng làm giảm hiệu quả của thuốc, kể cả thuốc tránh thai nội tiết tố sẽ không xảy ra nếu chỉ dùng lenalidomide. Tuy nhiên, dexamethasone được biết đến là thuốc gây cảm ứng CYP3A4 ở mức yếu đến vừa phải và có thể ảnh hưởng đến các enzym khác cũng như các chất vận chuyển khác. Có thể không loại trừ việc hiệu quả của thuốc ngừa thai đường uống có thể giảm trong quá trình điều trị. Các biện pháp hiệu quả để tránh mang thai phải được thực hiện.

Warfarin

Sử dụng đồng thời với lenalidomide 10 mg đa liều không ảnh hưởng đến được động học đơn liều của R- và S-warfarin. Sử dụng đồng thời với warfarin 25 mg liều đơn không ảnh hưởng đến được động học của lenalidomide. Tuy nhiên, không rõ liệu có tương tác khi sử dụng trong lâm sàng (điều trị

đồng thời với dexamethasone) hay không. Dexamethasone là thuốc gây cảm ứng enzyme ở mức yếu đến vừa phải và không rõ ảnh hưởng của nó lên warfarin. Theo dõi chặt chẽ nồng độ warfarin trong suốt quá trình điều trị.

Digoxin

Điều trị đồng thời với lenalidomide 10 mg một lần mỗi ngày làm tăng nồng độ của digoxin trong huyết tương (0,5 mg, liều đơn) khoảng 14% với CI 90% (khoảng tin cậy) [0,52% -28,2%]. Không rõ liệu ảnh hưởng sẽ khác nhau như thế nào khi điều trị (liều dùng lenalidomide cao hơn và điều trị đồng thời với dexamethasone). Do đó, nên theo dõi nồng độ digoxin trong quá trình điều trị lenalidomide.

Statins

Tăng nguy cơ tiêu cơ vân khi dùng statins với lenalidomide mà có thể chỉ đơn giản là thuốc phụ thêm vào. Chú ý tăng cường theo dõi lâm sàng và kết quả xét nghiệm trong những tuần đầu điều trị.

Dexamethason

Sử dụng đồng thời dexamethason liều đơn hay đa liều (40 mg/ngày) không ảnh hưởng lâm sàng đến được động học đa liều của lenalidomide (25 mg một lần /ngày).

Tương tác với các chất ức chế P-glycoprotein (P-gp)

In vitro, lenalidomide là cơ chất của P-gp, nhưng không phải là chất ức chế P-gp. Việc dùng đồng thời đa liều thuốc ức chế P-gp quinidine (600 mg, hai lần mỗi ngày) hoặc thuốc ức chế Pgp trung bình/ cơ chất temsirolimus 25 mg không ảnh hưởng về mặt lâm sàng đến được động học của lenalidomide (25 mg). Sử dụng đồng thời lenalidomide không làm thay đổi được động học của temsirolimus.

TƯƠNG KỶ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Do khả năng gây độc tính trên thai, lenalidomide phải được kê đơn theo Chương trình phòng tránh thai (xem mục *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi dùng thuốc*) trừ khi có bằng chứng đáng tin cậy rằng bệnh nhân không có khả năng mang thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai/Phòng tránh thai ở nam và nữ

Phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả. Nếu thai nghén xảy ra ở một phụ nữ được điều trị bằng lenalidomide, phải ngừng điều trị và bệnh nhân cần được chuyển đến bác sĩ chuyên khoa hoặc có kinh nghiệm về quái thai học để đánh giá và tư vấn. Nếu thai nghén xảy ra với bạn tình của nam giới dùng lenalidomide, nên đưa bạn tình nữ này tới bác sĩ chuyên khoa hoặc có kinh nghiệm về quái thai học để đánh giá và tư vấn.

Lenalidomide có trong tinh dịch người ở mức cực thấp trong suốt quá trình điều trị và không thể phát hiện được trong tinh dịch người sau 3 ngày ngừng thuốc đối với người khỏe mạnh. Để phòng ngừa và có tính đến các nhóm đặc biệt có thời gian thải trừ kéo dài như suy thận, tất cả các bệnh nhân nam dùng lenalidomide nên sử dụng bao cao su trong suốt thời gian điều trị, trong thời gian ngưng dùng thuốc và trong vòng 1 tuần sau khi ngừng điều trị nếu bạn tình của họ có thai hoặc có khả năng mang thai và không dùng biện pháp tránh thai.

Phụ nữ có thai

Lenalidomide có cấu trúc liên quan đến thalidomide. Thalidomide là một hoạt chất gây quái thai đã biết ở người, gây ra những khuyết tật sơ sinh đe dọa tính mạng nghiêm trọng.

Lenalidomide gây ra dị dạng ở khi tương tự như những gì được mô tả với thalidomide. Do đó, lenalidomide có thể gây quái thai và chống chỉ định dùng lenalidomide trong thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

Không rõ lenalidomide có được bài tiết trong sữa mẹ hay không. Do đó, nên ngưng cho con bú trong khi điều trị bằng lenalidomide.

Khả năng sinh sản

Nghiên cứu khả năng sinh sản ở chuột cống dùng lenalidomide liều lên tới 500 mg/kg (khoảng 200 đến 500 lần liều dùng ở người 25 mg và 10 mg tương ứng dựa trên diện tích bề mặt cơ thể) không gây ra tác dụng có hại trên khả năng sinh sản và không gây độc tính cho chuột mẹ.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Lenalidomide có ảnh hưởng nhỏ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Một mệt mỏi, chóng mặt, buồn ngủ và thị lực bị mờ đã được báo cáo khi sử dụng lenalidomide. Do đó, cần thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Đa u tủy mới được chẩn đoán: bệnh nhân đã trải qua ASCT được điều trị lenalidomide duy trì

Tiếp cận bảo tồn được áp dụng để xác định các phản ứng bất lợi từ nghiên cứu CALGB 100104. Các phản ứng bất lợi mô tả trong bảng 1 bao gồm các biến cố được ghi nhận sau HDM/ASCT cũng như các biến cố từ thời gian điều trị duy trì. Phân tích thứ hai xác định các biến cố xảy ra sau khi bắt đầu điều trị duy trì cho thấy tần suất xảy ra trong bảng 1 có thể cao hơn thực tế quan sát được trong thời gian điều trị duy trì. Trong nghiên cứu IFM 2005-02, phản ứng bất lợi chỉ xảy ra trong thời gian điều trị duy trì.

Các phản ứng bất lợi nặng quan sát được ghi nhận phổ biến hơn ($\geq 5\%$) khi dùng lenalidomide duy trì so với giả được bao gồm:

- Viêm phổi (10,6%; thời kỳ kết hợp) từ nghiên cứu IFM 2005-02
- Nhiễm khuẩn phổi (9,4% [9,4% sau khi bắt đầu điều trị duy trì]) từ nghiên cứu CALGB 100104

Trong nghiên cứu IFM 2005-02, các phản ứng bất lợi được ghi nhận phổ biến hơn với lenalidomide duy trì so với giả được bao gồm: giảm bạch cầu trung tính (60,8%), viêm phế quản (47,4%), tiêu chảy (38,9%), viêm mũi họng (34,8%), co cơ (33,4%), giảm bạch cầu (31,7%), suy nhược (29,7%), ho (27,3%), giảm tiểu cầu (23,5%), viêm dạ dày ruột (22,5%) và sốt (20,5%).

Trong nghiên cứu CALGB 100104, các phản ứng bất lợi được quan sát phổ biến hơn khi điều trị duy trì lenalidomide so với giả được bao gồm: giảm bạch cầu trung tính (79,0% [71,9% sau khi bắt đầu điều trị duy trì]), giảm tiểu cầu (72,3% [61,6%]), tiêu chảy (54,5% [46,4%]), phát ban (31,7% [25,0%]), nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (26,8% [26,8%]), mệt mỏi (22,8% [17,9%]), giảm bạch cầu (22,8% [18,8%]) và thiếu máu (21,0% [13,8%]).

Đa u tủy mới được chẩn đoán ở bệnh nhân không đủ điều kiện để cấy ghép điều trị lenalidomide phối hợp với bortezomib và dexamethasone

Trong nghiên cứu SWOG S0777, phản ứng bất lợi nghiêm trọng được quan sát phổ biến hơn ($\geq 5\%$) khi dùng lenalidomide phối hợp với bortezomib đường tĩnh mạch và dexamethasone so với khi dùng lenalidomide phối hợp dexamethasone gồm:

- Hạ huyết áp (6,5%), nhiễm khuẩn phổi (5,7%), mất nước (5,0%)

Phản ứng bất lợi được quan sát phổ biến hơn ($\geq 5\%$) khi dùng lenalidomide phối hợp với bortezomib và dexamethasone so với khi dùng lenalidomide phối hợp dexamethasone gồm: Mệt mỏi (73,7%), bệnh lý thần kinh ngoại biên (71,8%), giảm tiểu cầu (57,6%), táo bón (56,1%), hạ canxi máu (50,0%).

Bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán, không đủ điều kiện để cấy ghép được điều trị bằng lenalidomide kết hợp với liều thấp dexamethasone

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng được ghi nhận thường xuyên hơn ($\geq 5\%$) khi dùng lenalidomide kết hợp với dexamethasone liều thấp (Rd và Rd18) so với melphalan, prednisone và thalidomide (MPT):

- Viêm phổi (9,8%)
- Suy thận (bao gồm cấp tính) (6,3%)

Các phản ứng bất lợi quan sát thấy thường xuyên hơn ở nhóm Rd hoặc Rd18 so với nhóm MPT: tiêu chảy (45,5%), mệt mỏi (32,8%), đau lưng (32,0%), suy nhược (28,2%), mất ngủ (27,6%), phát ban (24,3%), giảm sự thèm ăn (23,1%), ho (22,7%), sốt cao (21,4%) và co thắt cơ (20,5%).

Bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán, không đủ điều kiện để cấy ghép được điều trị bằng lenalidomide kết hợp với melphalan và prednisone

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng quan sát thấy nhiều hơn ($\geq 5\%$) với melphalan, prednisone và lenalidomide, sau đó là duy trì lenalidomide (MPR + R) hoặc melphalan, prednisone và lenalidomide, sau đó là giả được (MPR + p) so với melphalan, prednisone và giả được sau đó là giả được, (MPP + p) bao gồm:

- Giảm bạch cầu trung tính có sốt (6,0%)
- Thiếu máu (5,3%)

Các tác dụng không mong muốn quan sát thấy thường xuyên hơn với MPR + R hoặc MPR + p so với MPP + p bao gồm: giảm bạch cầu trung tính (83,3%), thiếu máu (70,7%), giảm tiểu cầu (70,0%), giảm bạch cầu (38,8%), táo bón (34,0%), tiêu chảy (33,3%), phát ban (28,9%), sốt (27,0%), phù ngoại biên (25,0%), ho (24,0%), giảm thèm ăn (23,7%) và suy nhược (22,0%).

Bệnh đa u tủy được điều trị ít nhất một liệu pháp trước đó

Trong hai nghiên cứu có đối chứng với giả được giai đoạn III, 353 bệnh nhân đa u tủy đã được phối hợp với phối hợp lenalidomide/dexamethasone và 351 với phối hợp giả được/ dexamethasone. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng nhất quan sát thấy nhiều hơn ở lenalidomide/dexamethasone so với kết hợp placebo/dexamethasone bao gồm:

- Tắc nghẽn huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi)
- Giảm bạch cầu trung tính độ 4

Các tác dụng không mong muốn quan sát thấy xảy ra thường xuyên hơn với lenalidomide và dexamethasone so với giả được và dexamethasone trong các thử nghiệm lâm sàng bệnh đa u tủy gộp (MM-009 và MM-010) bao gồm mệt mỏi (43,9%), giảm bạch cầu trung tính (42,2%), táo bón (40,5%), tiêu chảy (38,5%), co thắt cơ (33,4%), thiếu máu (31,4%), giảm tiểu cầu (21,5%), và phát ban (21,2%).

Hội chứng loạn sản tủy

Hồ sơ an toàn của lenalidomide ở những bệnh nhân bị hội chứng loạn sản tủy được dựa trên số liệu từ tổng số 286 bệnh nhân từ một nghiên cứu giai đoạn II và một nghiên cứu giai đoạn III. Trong giai đoạn II, tất cả 148 bệnh nhân được điều trị bằng lenalidomide. Trong nghiên cứu giai đoạn III, 69 bệnh nhân dùng lenalidomide 5 mg, 69 bệnh nhân dùng lenalidomide 10 mg và 67 bệnh nhân dùng giả được trong giai đoạn mù đôi của nghiên cứu.

Hầu hết các tác dụng không mong muốn có khuynh hướng xảy ra trong 16 tuần đầu điều trị với lenalidomide. Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng bao gồm:

- Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi)
- Giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4, sốt giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm dùng lenalidomide so với nhóm đối chứng trong nghiên cứu Giai đoạn III là giảm bạch cầu trung tính (76,8%), giảm tiểu cầu (46,4%), tiêu chảy (34,8%), táo bón (19,6%), buồn nôn (19,6%), ngứa (25,4%), phát ban (18,1%), mệt mỏi (18,1%) và co thắt cơ (16,7%).

U lympho tế bào mantle

Hồ sơ an toàn của lenalidomide trên bệnh nhân u lympho tế bào mantle dựa trên dữ liệu từ 254 bệnh nhân từ một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên, giai đoạn II MCL-002. Ngoài ra, ADRs từ nghiên cứu hỗ trợ MCL-001 đã được đưa vào bảng 3.

Các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng thường thấy trong nghiên cứu MCL-002 (với sự khác biệt ít nhất là 2 điểm phần trăm) ở nhóm lenalidomide so với nhóm đối chứng bao gồm:

- Giảm bạch cầu trung tính (3,6%)
- Tắc mạch phổi (3,6%)
- Tiêu chảy (3,6%)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm lenalidomide so với nhóm đối chứng trong nghiên cứu MCL-002 là giảm bạch cầu trung tính (50,9%), thiếu máu (28,7%), tiêu chảy (22,8%), mệt mỏi (21,0%), táo bón (17,4%), sốt (16,8%), và phát ban (bao gồm dị ứng da) (16,2%).

Trong nghiên cứu MCL-002 có sự gia tăng rõ ràng trong tử vong sớm (trong vòng 20 tuần). Bệnh nhân có gánh nặng khối u cao ở giai đoạn ban đầu có nguy cơ tử vong sớm tăng, 16/81 (20%) tử vong sớm ở nhóm lenalidomide và 2/28 (7%) tử vong sớm ở nhóm đối chứng. Trong vòng 52 tuần, số liệu tương ứng là 32/81 (39,5%) và 6/28 (21%).

Trong chu kỳ điều trị 1, 11/81 (14%) bệnh nhân gánh nặng khối u cao đã được rút khỏi nhóm điều trị ở nhóm dùng lenalidomide so với 1/28 (4%) ở nhóm đối chứng. Lý do chính của việc rút điều trị cho bệnh nhân có gánh nặng khối u cao trong chu kỳ điều trị 1 trong nhóm lenalidomide là do các tác dụng ngoại ý, 7/11 (64%).

Gánh nặng khối u cao được xác định là ít nhất một tổn thương với đường kính ≥ 5 cm hoặc 3 tổn thương ≥ 3 cm.

U lympho thể nang

Hồ sơ an toàn của lenalidomide khi dùng phối hợp với rituximab ở bệnh nhân u lympho thể nang đã điều trị trước đó dựa trên dữ liệu từ 294 bệnh nhân trong nghiên cứu pha 3 có kiểm soát, ngẫu nhiên NHL-007. Ngoài ra, các phản ứng bất lợi từ nghiên cứu bổ sung NHL-008 đã được bao gồm trong Bảng 5.

Các phản ứng bất lợi nghiêm trọng thường gặp nhất (với khác biệt ít nhất 1 điểm %) trong nghiên cứu NHL-007 trong nhóm lenalidomide/ rituximab so với nhóm giả được/ rituximab bao gồm:

- Sốt giảm bạch cầu trung tính (2,7%)
- Thuyên tắc phổi (2,7%)
- Viêm phổi (2,7%)

Trong nghiên cứu NHL-007, các phản ứng bất lợi thường gặp hơn ở nhóm lenalidomide/ rituximab so với nhóm giả được/ rituximab (ít nhất tần suất cao hơn 2% giữa các nhóm) bao gồm: giảm bạch cầu trung tính (58,2%), tiểu chảy (30,8%), giảm bạch cầu (28,8%), táo bón (21,9%) và mệt mỏi (21,9%).

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các phản ứng bất lợi ghi nhận ở bệnh nhân điều trị lenalidomide được liệt kê bên dưới theo hệ cơ quan và tần suất. Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nặng. Các tần suất được định nghĩa là: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$); rất hiếm gặp ($<1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Các phản ứng bất lợi đã được trình bày theo phân loại phù hợp trong bảng sau dựa theo tần suất cao nhất báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng chính.

Bảng tóm tắt đối với đơn trị liệu trong đa u tủy

Bảng sau được trích từ dữ liệu thu thập trong các nghiên cứu NDMM ở bệnh nhân đã trải qua ASCT điều trị lenalidomide duy trì. Dữ liệu chưa được điều chỉnh theo thời gian điều trị dài hơn trong nhóm Lenalidomide cho đến khi bệnh tiến triển so với nhóm chứng trong các nghiên cứu đa u tủy then chốt. Bảng 1: ADR báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy điều trị duy trì lenalidomide

Hệ cơ quan	Tất cả ADR/ Tần suất	ADR độ 3-4 / Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh	Rất thường gặp: Viêm phổi ^a , nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, nhiễm khuẩn giảm bạch cầu, Viêm phế quản ^c , Cúm ^c , Viêm dạ dày ruột ^c , Viêm xoang, Viêm mũi họng, Viêm mũi Thường gặp: Nhiễm khuẩn ^c , nhiễm khuẩn đường tiết niệu ^{c,*} , nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiễm khuẩn phổi ^c	Rất thường gặp: Viêm phổi ^a , nhiễm khuẩn giảm bạch cầu Thường gặp: Nhiễm khuẩn huyết ^b , đờ khuẩn huyết, nhiễm khuẩn phổi ^c , nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, viêm phế quản ^c , cúm ^c , viêm dạ dày ruột ^c , Herpes zoster ^c , nhiễm khuẩn ^c
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	Thường gặp: hội chứng loạn sản tủy ^{c,*}	
Rối loạn hệ máu và bạch huyết	Rất thường gặp: Giảm bạch cầu trung tính ^c , sốt giảm bạch cầu trung tính ^c , giảm tiểu cầu ^c , thiếu máu, giảm bạch cầu ^c , giảm bạch huyết	Rất thường gặp: giảm bạch cầu trung tính ^c , sốt giảm bạch cầu trung tính ^c , giảm tiểu cầu ^c , thiếu máu, giảm bạch cầu ^c , giảm bạch huyết Thường gặp: thiếu máu bất sản ^c
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp: giảm kali máu	Thường gặp: giảm kali máu, mất nước
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp: dị cảm Thường gặp: bệnh thần kinh ngoại vi ^c	Thường gặp: nhức đầu

Rối loạn mạch	Thường gặp: thuyên tắc phổi ^{0,*}	Thường gặp: thuyên tắc tĩnh mạch sâu ^{0,d}
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp: ho Thường gặp: khó thở ⁰ , sổ mũi	Thường gặp: khó thở ⁰
Rối loạn dạ dày ruột	Rất thường gặp: tiêu chảy, táo bón, đau bụng, buồn nôn Thường gặp: Ợi mửa, đau bụng trên	Thường gặp: tiêu chảy, ợi mửa, buồn nôn
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp: xét nghiệm chức năng gan bất thường	Thường gặp: xét nghiệm chức năng gan bất thường
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp: phát ban, da khô	Thường gặp: phát ban, ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp: cơ cơ Thường gặp: Đau cơ, đau cơ xương	
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi dùng thuốc	Rất thường gặp: mệt mỏi, suy nhược, sốt	Thường gặp: mệt mỏi, suy nhược

◊Phản ứng bất lợi được báo cáo nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân NDMM đã trải qua ASCT

* Chỉ áp dụng đối với các phản ứng bất lợi nghiêm trọng

^ xem mục *Tác dụng không mong muốn*, mô tả các phản ứng bất lợi điển hình

^a “Viêm phổi” thuật ngữ phản ứng bất lợi kết hợp bao gồm các thuật ngữ sau: viêm phế quản phổi, viêm phổi thùy, viêm phổi *Pneumocystis jiroveci*, viêm phổi, viêm phổi do klebsiella, viêm phổi do legionella, viêm phổi do mycoplasma, viêm phổi pneumococcus, viêm phổi do streptococcus, viêm phổi do virus, rối loạn phổi, viêm phổi kẽ

^b thuật ngữ phản ứng bất lợi kết hợp “Nhiễm khuẩn huyết” bao gồm các thuật ngữ sau: Bacterial nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn, nhiễm khuẩn huyết do Pneumococcus, sốc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết do Staphylococcus.

^c Thuật ngữ phản ứng bất lợi kết hợp “bệnh thần kinh ngoại vi” bao gồm các thuật ngữ sau: bệnh lý thần kinh ngoại vi, bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại vi, bệnh đa thần kinh

^d Thuật ngữ phản ứng bất lợi kết hợp “thuyên tắc tĩnh mạch sâu” bao gồm các thuật ngữ sau: Thuyên tắc tĩnh mạch sâu, huyết khối, huyết khối tĩnh mạch.

Tóm tắt theo bảng đối với liệu pháp phối hợp trong đa u tủy

Bảng sau được trích từ dữ liệu thu thập trong các nghiên cứu đa u tủy đối với liệu pháp phối hợp. Dữ liệu không được điều chỉnh theo chu kỳ điều trị dài hơn trong nhóm dùng lenalidomide tiếp tục cho đến khi bệnh tiến triển so với nhóm chứng trong các nghiên cứu đa u tủy then chốt.

Bảng 2: Phản ứng bất lợi ghi nhận được trong các nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân đa u tủy được điều trị bằng lenalidomide kết hợp với bortezomib và dexamethasone, dexamethasone, hoặc melphalan và prednisone

Hệ cơ quan/ Thuật ngữ ưu tiên	Tất cả các phản ứng bất lợi/ Tần suất	Phản ứng bất lợi độ 3-4/ Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh	Rất thường gặp: Viêm phổi ^{0,00} , nhiễm khuẩn đường hô hấp trên ⁰ , nhiễm khuẩn do vi khuẩn, virus và nấm (bao gồm nhiễm khuẩn cơ hội) ⁰ , viêm mũi họng, viêm họng, viêm phế quản ⁰ , viêm mũi Thường gặp: Nhiễm khuẩn huyết ^{0,00} , nhiễm khuẩn phổi, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm xoang	Thường gặp: Viêm phổi ^{0,00} , nhiễm khuẩn, nhiễm virus và nấm (bao gồm nhiễm khuẩn cơ hội) ⁰ , viêm mô tế bào ⁰ , nhiễm khuẩn huyết ^{0,00} , nhiễm khuẩn phổi ⁰⁰ , viêm phế quản ⁰ , viêm phế quản, nhiễm khuẩn đường hô hấp ⁰⁰ , nhiễm khuẩn đường tiêu ⁰⁰ , nhiễm khuẩn viêm ruột kết

Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm cả u nang và polyp)	Ít gặp: ung thư biểu mô tế bào đáy ^{^,0} , ung thư da tế bào vảy ^{^,0,*}	Thường gặp: bệnh bạch cầu tủy cấp ⁰ , hội chứng loạn sản tủy ⁰ , U biểu mô tế bào vảy ở đa ^{^,0,**} Ít gặp: bệnh bạch cầu cấp tế bào T ⁰ , u biểu mô tế bào đáy ^{^,0} , hội chứng ly giải khối u
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp: giảm bạch cầu trung tính ^{^,0,00} , giảm tiểu cầu ^{^,0,00} , thiếu máu ⁰ , rối loạn xuất huyết [^] , giảm bạch cầu, giảm bạch cầu lympho Thường gặp: sốt giảm bạch cầu trung tính ^{^,0} , thiếu máu bất sản ⁰ Ít gặp: bệnh tan máu, thiếu máu tán huyết tự miễn, thiếu máu tán huyết	Rất thường gặp: giảm bạch cầu trung tính ^{^,0,00} , giảm tiểu cầu ^{^,0,00} , thiếu máu ⁰ , giảm bạch cầu, giảm bạch cầu lympho Thường gặp: sốt giảm bạch cầu trung tính ^{^,0} , thiếu máu bất sản ⁰ , thiếu máu tán huyết Ít gặp: tăng tính đông, bệnh đông máu
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Ít gặp: quá mẫn cảm [^]	
Rối loạn hệ nội tiết	Thường gặp: suy giáp	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp: giảm kali máu ^{0,00} , tăng đường huyết, hạ đường huyết, hạ canxi máu ⁰ , hạ natri máu ⁰ , mất nước ⁰⁰ , giảm thèm ăn ⁰⁰ , giảm cân Thường gặp: hạ magesi máu, tăng acid uric máu, tăng canxi máu ⁺	Thường gặp: hạ kali máu ^{0,00} , tăng đường huyết, hạ canxi máu ⁰ , đái tháo đường ⁰ , hạ phosphate máu, hạ natri máu ⁰ , tăng acid uric máu, bệnh gút, mất nước ⁰⁰ , giảm thèm ăn ⁰⁰ , giảm cân
Rối loạn tâm thần	Rất thường gặp: Trầm cảm, mất ngủ Ít gặp: giảm ham muốn tình dục	Thường gặp: Trầm cảm, mất ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp: bệnh thần kinh ngoại vi ⁰⁰ , dị cảm, chóng mặt ⁰⁰ , run, rối loạn vị giác, đau đầu Thường gặp: mất điều hòa vận động, giảm cân bằng, ngất ⁰⁰ , đau dây thần kinh, dị cảm	Rất thường gặp: bệnh thần kinh ngoại vi ⁰⁰ Thường gặp: tai nạn mạch máu não ⁰ , chóng mặt ⁰⁰ , ngất ⁰⁰ , đau dây thần kinh Ít gặp: xuất huyết nội sọ [^] , thiếu máu não cục bộ thoáng qua, thiếu máu não
Rối loạn mắt	Rất thường gặp: đục thủy tinh thể, thị lực mờ Thường gặp: giảm thị lực	Thường gặp: đục thủy tinh thể Ít gặp: mù mắt
Rối loạn tai và mê đạo	Thường gặp: Điếc (bao gồm giảm thính lực), viêm xoang	
Rối loạn tim	Thường gặp: rung nhĩ ^{0,00} , nhịp tim chậm, Ít gặp: Rối loạn nhịp tim, kéo dài khoảng QT, cuồng nhĩ, loạn nhịp ngoại tâm thu thất	Thường gặp: nhồi máu cơ tim (bao gồm cấp tính) ^{^,0} , rung nhĩ ^{0,00} , suy tim sung huyết ⁰ , nhịp tim nhanh, suy tim ^{0,00} , thiếu máu cơ tim ⁰
Rối loạn mạch	Rất thường gặp: huyết khối tĩnh mạch [^] , chủ yếu thrombosis mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu ^{^,0,00} , hạ huyết áp ⁰⁰ Thường gặp: tăng huyết áp, bầm tím [^]	Rất thường gặp: huyết khối tĩnh mạch sâu [^] , chủ yếu thrombosis mạch phổi và huyết khối tĩnh mạch sâu ^{^,0,00} Thường gặp: viêm mạch, Hạ huyết áp ⁰⁰ , tăng huyết áp

		Ít gặp: thiếu máu cục bộ, thiếu máu ngoại vi, huyết khối xoang tĩnh mạch nội sọ
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp: Khó thở ^{0,00} , chảy máu cam [^] , ho Thường gặp: rối loạn giọng nói	Thường gặp: suy hô hấp ⁰ , khó thở ^{0,00} , đau màng phổi ⁰⁰ , giảm oxy huyết ⁰⁰
Rối loạn dạ dày ruột	Rất thường gặp: tiêu chảy ^{0,00} , táo bón ⁰ , đau bụng ⁰⁰ , buồn nôn, ói ⁰⁰ , khó tiêu, khô miệng, viêm miệng Thường gặp: xuất huyết tiêu hóa (bao gồm xuất huyết trực tràng, xuất huyết trĩ, xuất huyết loét dạ dày và chảy máu nướu răng) ^{^,00} , khó nuốt Ít gặp: viêm đại tràng, viêm trực tràng	Thường gặp: xuất huyết dạ dày ruột ^{^,0,00} , tắc ruột non ⁰⁰ tiêu chảy ⁰⁰ , táo bón ⁰ , đau bụng ⁰⁰ , buồn nôn, ói ⁰⁰
Rối loạn gan mật	Rất thường gặp: tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase Thường gặp: tổn thương tế bào gan ⁰⁰ , xét nghiệm chức năng gan bất thường ⁰ , tăng bilirubin máu Ít gặp: suy gan [^]	Thường gặp: ứ mật ⁰ , nhiễm độc gan, tổn thương tế bào gan ⁰⁰ , tăng alanine aminotransferase, xét nghiệm chức năng gan bất thường ⁰ Ít gặp: suy gan [^]
Rối loạn gan và mô dưới da	Rất thường gặp: ban ⁰⁰ , ngứa Thường gặp: mày đay, tăng tiết mồ hôi, da khô, tăng sắc tố da, chàm, ban đỏ Ít gặp: ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân ⁰⁰ , đổi màu da, phản ứng nhạy cảm ánh sáng	Thường gặp: ban ⁰⁰ Ít gặp: ban do thuốc kèm tăng bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân ⁰⁰
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp: yếu cơ ⁰⁰ , cơ cứng, đau xương ⁰ , khó chịu và đau cơ xương và mô liên kết (bao gồm đau lưng ^{0,00}), đau đầu chi, đau cơ, đau khớp ⁰ Ít gặp: sưng khớp	Thường gặp: yếu cơ ⁰⁰ , đau xương ⁰ , khó chịu và đau mô liên kết và cơ xương (bao gồm đau lưng ^{0,00}) Ít gặp: sưng khớp
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất thường gặp: suy thận (bao gồm trường hợp cấp) ^{0,00} Thường gặp: tiểu ra máu [^] , bí tiểu, đi tiểu không tự chủ Ít gặp: hội chứng Fanconi mắc phải	Ít gặp: hoại tử ống thận
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	Thường gặp: rối loạn cương dương	
Rối loạn chung và tại chỗ dùng thuốc	Rất thường gặp: mệt mỏi ^{0,00} , phù (bao gồm phù ngoại biên), sốt ^{0,00} , suy nhược, hội chứng bệnh giống cúm (bao gồm sốt, ho, đau cơ, đau cơ xương, nhức đầu và rét run Thường gặp: đau ngực ^{0,00} , hôn mê	Rất thường gặp: mệt mỏi ^{0,00} Thường gặp: phù ngoại biên, sốt ^{0,00} , suy nhược

LABOR
VĂN PHÒNG
ĐẠI D
ẠI THAM
HỒ CHÍ

Khảo sát	Rất thường gặp: tăng alkaline phosphatase máu Thường gặp: tăng C-reactive protein	
Biến chứng, ngộ độc và tổn thương	Thường gặp: té ngã, bầm tím [^]	

◊ Các phản ứng bất lợi được ghi nhận nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân NDMM, những người đã sử dụng lenalidomide phối hợp với bortezomib và dexamethasone

[^]Xem mục *Tác dụng không mong muốn, mô tả các phản ứng bất lợi được chọn*

◊ Các phản ứng bất lợi được ghi nhận nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy được điều trị lenalidomide phối hợp với dexamethasone, hoặc với melphalan và prednisone

+ Chỉ áp dụng đối với các phản ứng thuốc bất lợi nghiêm trọng

* Ung thư da dạng vẩy được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy đã điều trị trước đó với lenalidomide/dexamethasone so với nhóm đối chứng

** Ung thư biểu mô tế bào vẩy được báo cáo trong một thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán phối hợp với lenalidomide/dexamethasone so với nhóm đối chứng

Tóm tắt dạng bảng từ đơn trị liệu

Bảng sau được trích từ dữ liệu tập hợp trong các nghiên cứu chính dùng đơn trị liệu đối với hội chứng loạn sinh tủy và u lympho tế bào mantle.

Bảng 3. ADR được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân mắc hội chứng loạn sinh tủy được điều trị bằng lenalidomide #

Phân loại tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng /Thuật ngữ ưu tiên	Tất cả ADR / Tần suất	Các ADR độ 3-4 / Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp: Các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn, vi rút và nấm (bao gồm cả các bệnh nhiễm khuẩn cơ hội) [◊]	Rất thường gặp: Viêm phổi [◊] Thường gặp: Nhiễm khuẩn do vi khuẩn, vi rút và nấm (bao gồm cả nhiễm khuẩn cơ hội) [◊] , Viêm phế quản
Rối loạn về máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp: Giảm tiểu cầu ^{^,◊} , Giảm bạch cầu trung tính ^{^,◊} , Giảm bạch cầu	Rất thường gặp: Giảm tiểu cầu ^{^,◊} , Giảm bạch cầu trung tính ^{^,◊} , Giảm bạch cầu Thường gặp: Sốt do giảm bạch cầu đa nhân trung tính ^{^,◊}
Rối loạn nội tiết	Rất thường gặp: Suy giáp	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp: Giảm cảm giác thèm ăn Thường gặp: Thừa sắt, Giảm cân	Thường gặp: Tăng đường huyết [◊] , Giảm sự thèm ăn
Rối loạn tâm thần		Thường gặp: Thay đổi tâm trạng ^{◊, -}
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp: Chóng mặt, Nhức đầu Thường gặp: Chứng dị cảm	
Rối loạn tim mạch		Thường gặp: Nhồi máu cơ tim cấp ^{^,◊} , Rung nhĩ [◊] , Suy tim [◊]
Rối loạn mạch máu	Thường gặp: Tăng huyết áp, Tụ máu	Thường gặp: Các biến cố huyết khối tĩnh mạch, chủ yếu là huyết khối tĩnh mạch sâu và thuyên tắc phổi ^{^,◊}

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp: Chảy máu cam [^]	
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp: Tiêu chảy [°] , Đau bụng (bao gồm cả bụng trên), Buồn nôn, Nôn mửa, Táo bón Thường gặp: Khô miệng, Khó tiêu	Thường gặp: Tiêu chảy [°] , Buồn nôn, Đau răng
Rối loạn gan mật	Thường gặp: Xét nghiệm chức năng gan bất thường	Thường gặp: Xét nghiệm chức năng gan bất thường
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp: Phát ban, Da khô, Ngứa	Thường gặp: Phát ban, Ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp: Co thắt cơ, Đau cơ xương (bao gồm đau lưng [°] và đau ở tứ chi), Đau khớp, Đau cơ	Thường gặp: Đau lưng [°]
Rối loạn thận và tiết niệu		Thường gặp: Suy thận [°]
Các rối loạn chung và tình trạng sử dụng thuốc tại chỗ	Rất thường gặp: Mệt mỏi, Phù ngoại vi, Hội chứng giống cúm (bao gồm sốt nóng, ho, viêm họng, đau cơ, đau cơ xương, đau đầu)	Thường gặp: Sốt
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ thuật		Thường gặp: Té ngã

[^] xem phần Mô tả về các phản ứng bất lợi đã chọn

[°]Các phản ứng bất lợi được báo cáo là nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng về hội chứng rối loạn sinh tủy

~ Thay đổi tâm trạng được báo cáo là một phản ứng bất lợi nghiêm trọng thường gặp trong nghiên cứu giai đoạn 3 hội chứng rối loạn sinh tủy; nó không được báo cáo là phản ứng bất lợi độ 3 hoặc 4. Phương pháp được áp dụng để đưa vào SmPC: Tất cả các ADR được thu thập bởi phương pháp nghiên cứu giai đoạn 3 đều được đưa vào EUSmPC. Đối với các ADR này, việc kiểm tra bổ sung tần suất của các ADR được thu thập bởi phương pháp nghiên cứu giai đoạn 2 đã được thực hiện và nếu tần suất của các ADR trong nghiên cứu giai đoạn 2 cao hơn so với trong nghiên cứu giai đoạn 3, thì phản ứng có trong EU SmPC ở tần suất nó xảy ra trong nghiên cứu giai đoạn 2.

Phương pháp được áp dụng cho hội chứng rối loạn sinh tủy:

- Nghiên cứu giai đoạn 3 hội chứng rối loạn sinh tủy (quần thể mù đôi an toàn, sự khác biệt giữa lenalidomide 5 / 10mg và giả được theo phác đồ dùng thuốc ban đầu xảy ra ở ít nhất 2 đối tượng)
 - o Tất cả các phản ứng bất lợi xảy ra khi điều trị với $\geq 5\%$ đối tượng sử dụng lenalidomide và tỷ lệ chênh lệch ít nhất 2% giữa lenalidomide và giả được
 - o Tất cả các phản ứng bất lợi độ 3 hoặc 4 xảy ra khi điều trị ở 1% đối tượng sử dụng lenalidomide và tỷ lệ chênh lệch ít nhất 1% giữa lenalidomide và giả được
 - o Tất cả các phản ứng có hại nghiêm trọng xảy ra trong điều trị ở 1% đối tượng sử dụng lenalidomide và tỷ lệ chênh lệch ít nhất 1% giữa lenalidomide và giả được
- Nghiên cứu giai đoạn 2 hội chứng rối loạn sinh tủy
 - o Tất cả các phản ứng bất lợi xảy ra khi điều trị với $\geq 5\%$ đối tượng được điều trị bằng lenalidomide
 - o Tất cả các phản ứng bất lợi độ 3 hoặc 4 đang điều trị ở 1% đối tượng được điều trị bằng lenalidomide
 - o Tất cả các phản ứng bất lợi nghiêm trọng xảy ra trong điều trị ở 1% đối tượng được điều trị bằng lenalidomide

Bảng 4. ADR được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân bị u lympho tế bào vò được điều trị bằng lenalidomide

Phân loại hệ cơ quan /Thuật ngữ ưu tiên	Tất cả ADR / Tần suất	Các ADR độ 3-4 / Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp: Nhiễm khuẩn do vi khuẩn, vi rút và nấm (bao gồm cả nhiễm khuẩn cơ hội) ^o , Viêm mũi họng, Viêm phổi ^o Thường gặp: Viêm xoang	Thường gặp: Nhiễm khuẩn do vi khuẩn, vi rút và nấm (bao gồm cả nhiễm khuẩn cơ hội) ^o , Viêm phổi ^o
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Thường gặp: Phản ứng lan rộng khối u	Thường gặp: Phản ứng lan rộng khối u, Ung thư đa dạng vảy ^o , Ung thư biểu mô tế bào đáy ^o
Rối loạn về máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp: Giảm tiểu cầu ^o , Giảm bạch cầu trung tính ^o , Giảm bạch cầu ^o , Thiếu máu ^o Thường gặp: sốt giảm bạch cầu trung tính ^o	Rất thường gặp: Giảm tiểu cầu ^o , Giảm bạch cầu trung tính ^o , Thiếu máu ^o Thường gặp: Sốt giảm bạch cầu trung tính ^o , giảm bạch cầu ^o
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp: Giảm cảm giác thèm ăn, Giảm cân, Hạ kali máu Thường gặp: Mất nước ^o	Thường gặp: Mất nước ^o , Hạ natri máu, Hạ canxi máu
Rối loạn tâm thần	Thường gặp: Mất ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh	Thường gặp: Loạn vị giác, Nhức đầu, bệnh thần kinh ngoại biên	Thường gặp: bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, chứng ngủ lịm
Rối loạn tai và tai trong	Thường gặp: Chóng mặt	
Rối loạn tim mạch		Thường gặp: Nhồi máu cơ tim (bao gồm cả cấp tính) ^o , Suy tim
Rối loạn mạch máu	Thường gặp: Hạ huyết áp ^o	Thường gặp: Huyết khối tĩnh mạch sâu ^o , thuyên tắc phổi ^o , Hạ huyết áp ^o
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp: Khó thở ^o	Thường gặp: Khó thở ^o
Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp: Tiêu chảy ^o , Buồn nôn ^o , Nôn mửa ^o , Táo bón Thường gặp: Đau bụng ^o	Thường gặp: Tiêu chảy ^o , Đau bụng ^o , Táo bón
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp: Phát ban (bao gồm dị ứng viêm da), Ngứa Thường gặp: Đỏ mẩn hời ban đêm, Da khô	Thường gặp: Phát ban
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp: Co thắt cơ, Đau lưng Thường gặp: Đau khớp, Đau đầu chi, Yếu cơ ^o	Thường gặp: Đau lưng, Yếu cơ ^o , Đau khớp, Đau đầu chi
Rối loạn thận và tiết niệu		Thường gặp: Suy thận ^o
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Rất thường gặp: Mệt mỏi, Suy nhược ^o , Phù ngoại vi, Hội chứng bệnh giống cúm (bao gồm sốt ^o , ho) Thường gặp: ớn lạnh	Thường gặp: Sốt ^o , Suy nhược ^o , Mệt mỏi

^o xem phần mô tả các phản ứng được chọn

0 Các phản ứng có hại được báo cáo là nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng u lympho tế bào vò. Phương pháp được áp dụng cho u lympho tế bào vò:

• Nghiên cứu giai đoạn 2 u lympho tế bào vò có đối chứng

o Tất cả các phản ứng bất lợi xảy ra khi điều trị với $\geq 5\%$ đối tượng trong nhóm lenalidomide và ít nhất 2% chênh lệch về tỷ lệ giữa nhóm lenalidomide và nhóm đối chứng

o Tất cả các phản ứng bất lợi cấp độ 3 hoặc 4 khi điều trị ở $\geq 1\%$ đối tượng trong nhóm lenalidomide và tỷ lệ chênh lệch ít nhất 1,0% giữa lenalidomide và nhóm đối chứng

o Tất cả các phản ứng có hại nghiêm trọng xảy ra trong điều trị ở $\geq 1\%$ đối tượng trong nhóm lenalidomide và ít nhất 1,0% chênh lệch về tỷ lệ giữa lenalidomide và nhóm đối chứng

• Nghiên cứu giai đoạn 2 u lympho tế bào vò đơn nhánh

o Tất cả các phản ứng bất lợi xảy ra khi điều trị với $\geq 5\%$ đối tượng

o Tất cả các phản ứng bất lợi cấp độ 3 hoặc 4 xảy ra được báo cáo ở 2 đối tượng trở lên

o Tất cả các phản ứng bất lợi nghiêm trọng xảy ra được báo cáo ở 2 đối tượng trở lên

Tóm tắt theo bảng cho liệu pháp phối hợp trong FL

Bảng sau đây dựa trên dữ liệu thu thập được trong các nghiên cứu chính (NHL-007 và NHL-008) bằng cách sử dụng lenalidomide kết hợp với rituximab cho bệnh nhân u lympho nang.

Bảng 5: ADR được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân u lympho thể nang được điều trị bằng lenalidomide kết hợp với rituximab

Phân loại hệ cơ quan/Thuật ngữ ưu tiên	Tất cả ADR / Tần suất	Các ADR độ 3-4 / Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Rất thường gặp: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên Thường gặp: Viêm phổi ⁰ , Cúm, Viêm phế quản, Viêm xoang, Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	Thường gặp: Viêm phổi ⁰ , Nhiễm khuẩn huyết ⁰ , Nhiễm khuẩn phổi, Viêm phế quản, Viêm dạ dày ruột, Viêm xoang, Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, Viêm tế bào ⁰
Các khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)	Rất thường gặp: Lan rộng khối u ⁺ Thường gặp: Ung thư biểu mô tế bào vảy ở da ^{0,+}	Thường gặp: ung thư biểu mô tế bào đáy ^{0,0}
Rối loạn về máu và hệ bạch huyết	Rất thường gặp: Giảm bạch cầu trung tính ^{0,0} , Thiếu máu ⁰ , Giảm tiểu cầu ⁺ , Giảm bạch cầu ^{**} Giảm bạch huyết bào ^{***}	Rất thường gặp: Giảm bạch cầu trung tính ^{0,0} Thường gặp: Thiếu máu ⁰ , Giảm tiểu cầu ⁺ , Sốt giảm bạch cầu trung tính ⁰ , Thiếu máu bất sản, Giảm bạch cầu ^{**} , Giảm bạch huyết ^{***}
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp: Giảm cảm giác thèm ăn, Hạ kali huyết Thường gặp: giảm photphat huyết, Mất nước	Thường gặp: Mất nước, Tăng canxi huyết ⁰ , Hạ kali máu, giảm photphat huyết, Tăng axit uric máu
Rối loạn tâm thần	Thường gặp: Trầm cảm, Mất ngủ	
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp: Đau đầu, Chóng mặt Thường gặp: Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên, Rối loạn vị giác	Thường gặp: Ngất
Rối loạn tim	Ít gặp: Loạn nhịp tim ⁰	
Rối loạn mạch máu	Thường gặp: Hạ huyết áp	Thường gặp: Thuyên tắc phổi ⁰ , Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Rất thường gặp: Khó thở ⁰ , Ho Thường gặp: Đau hầu họng, khàn tiếng	Thường gặp: Khó thở ⁰

Rối loạn tiêu hóa	Rất thường gặp: Đau bụng ^o , Tiêu chảy, Táo bón, Buồn nôn, Nôn mửa, Chứng khó tiêu Thường gặp: Đau bụng trên, Viêm miệng, Khô miệng	Thường gặp: Đau bụng ^o , Tiêu chảy, Táo bón, Viêm miệng
Rối loạn da và mô dưới da	Rất thường gặp: Phát ban *, Ngứa Thường gặp: Da khô, Đỏ mẩn, Ban đêm, Ban đỏ	Thường gặp: Phát ban *, Ngứa
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Rất thường gặp: Cơ cứng cơ, Đau lưng, Đau khớp Thường gặp: Đau đầu chi, Yếu cơ, Đau cơ xương, Đau cơ, Đau cổ	Thường gặp: Yếu cơ, đau cổ
Rối loạn thận và tiết niệu		Thường gặp: Tổn thương thận cấp tính ^o
Các rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Rất thường gặp: Sốt, Mệt mỏi, Suy nhược, Phù ngoại vi Thường gặp: Khó chịu, ớn lạnh	Thường gặp: Mệt mỏi, suy nhược
Khảo sát	Rất thường gặp: Alanine aminotransferase tăng Thường gặp: Giảm cân, Bilirubin máu tăng	

^^ xem phần *Mô tả tác dụng không mong muốn* của các phản ứng bất lợi đã chọn

Phương pháp nghiên cứu áp dụng cho u lympho thể nang:

Thử nghiệm giai đoạn 3 có đối chứng:

o NHL-007 ADRs- Tất cả các biến cố bất lợi xảy ra khi điều trị có $\geq 5,0\%$ đối tượng trong nhóm lenalidomide / rituximab và tần suất cao hơn ít nhất $2,0\%$ (%) ở nhóm Len so với nhóm chứng - (quần thể an toàn)

o NHL-007 ADR cấp độ 3/4- Tất cả các biến cố bất lợi độ 3 hoặc 4 xảy ra khi điều trị có ít nhất $1,0\%$ đối tượng nhóm dùng lenalidomide / rituximab và tần suất cao hơn ít nhất $1,0\%$ ở nhóm dùng lenalidomide so với nhóm đối chứng - (quần thể an toàn)

o NHL-007 ADRs nghiêm trọng- Tất cả các AE nghiêm trọng xảy ra khi điều trị với ít nhất $1,0\%$ đối tượng trong nhóm lenalidomide / rituximab và tần suất cao hơn ít nhất $1,0\%$ ở nhóm lenalidomide / rituximab so với nhóm chứng - (quần thể an toàn).

Thử nghiệm giai đoạn 3- đơn nhánh FL:

o NHL-008 ADRs- Tất cả các phản ứng bất lợi xảy ra trong điều trị có $\geq 5,0\%$ đối tượng

o NHL-008 Gr 3/4 ADRs- Tất cả các phản ứng bất lợi độ 3/4 xảy ra khi điều trị được báo cáo ở $\geq 1,0\%$ đối tượng

o NHL-008 ADRs nghiêm trọng- Tất cả các phản ứng có hại nghiêm trọng xảy ra được báo cáo ở $\geq 1,0\%$ đối tượng

o Các phản ứng bất lợi được báo cáo là nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng u lympho thể nang

+ Chỉ áp dụng cho các phản ứng có hại nghiêm trọng của thuốc

* Phát ban bao gồm PT phát ban và phát ban dát sần

** Giảm bạch cầu bao gồm giảm bạch cầu PT và giảm số lượng bạch cầu

*** Giảm bạch huyết bao gồm giảm số lượng bạch huyết PT và giảm tế bào bạch huyết

Bảng tổng hợp các phản ứng có hại của thuốc sau lưu hành

Ngoài các phản ứng có hại nêu trên được xác định từ các thử nghiệm lâm sàng quan trọng, bảng sau được lấy từ dữ liệu thu thập được từ dữ liệu sau lưu hành thuốc.

Bảng 6. ADR được báo cáo trong việc sử dụng sau lưu hành ở những bệnh nhân được điều trị bằng lenalidomide

Phân loại hệ cơ quan /Thuật ngữ ưu tiên	Tất cả ADR / Tần suất	Các ADR độ 3-4 / Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Chưa được biết: Nhiễm vi-rút, bao gồm vi-rút herpes zoster và vi-rút viêm gan B tái hoạt động	Chưa được biết: Nhiễm vi-rút, bao gồm vi-rút herpes zoster và vi-rút viêm gan B tái hoạt động
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (bao gồm u nang và polyp)		Hiếm gặp: Hội chứng ly giải khối u
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Chưa được biết: Bệnh máu khó đông mắc phải	
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ [^] Chưa được biết: Thái trừ ghép tạng rắn	Hiếm gặp: Phản ứng phản vệ [^]
Rối loạn nội tiết	Thường gặp: Cường giáp	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Ít gặp: Tăng áp động mạch phổi	Hiếm gặp: Tăng áp động mạch phổi Chưa được biết: Viêm phổi kẽ
Rối loạn tiêu hóa		Chưa rõ: Viêm tụy, thủng đường tiêu hóa (bao gồm thủng túi thừa, ruột và ruột già) [^]
Rối loạn gan mật	Chưa rõ: Suy gan cấp tính [^] , Viêm gan-nhiễm độc [^] , Viêm gan phân giải tế bào [^] , Viêm gan ứ mật [^] , Viêm gan phân giải tế bào hỗn hợp / Viêm gan ứ mật [^]	Chưa biết: Suy gan cấp tính [^] , Viêm gan nhiễm độc [^]
Rối loạn da và mô dưới da		Ít gặp: Phù mạch Hiếm gặp: Hội chứng Stevens-Johnson [^] , hoại tử thượng bì nhiễm độc [^] Chưa rõ: Viêm mạch bạch cầu, phản ứng thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân [^]

[^]xem phần *Tác dụng không mong muốn*, mô tả các phản ứng bất lợi đã chọn

Mô tả các phản ứng bất lợi được chọn

Tính sinh quái thai

Lenalidomide có liên quan về cấu trúc với thalidomide. Thalidomide là một hoạt chất được biết gây quái thai ở người, gây ra các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng đe dọa tính mạng. Ở khi, lenalidomide gây ra dị tật tương tự như những dị tật được mô tả với thalidomide. Nếu dùng lenalidomide trong thời kỳ mang thai, lenalidomide sẽ có tác dụng gây quái thai ở người.

Giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu

• **Đa u tủy mới được chẩn đoán: bệnh nhân đã trải qua ASCT được điều trị bằng duy trì lenalidomide**
Duy trì lenalidomide sau khi ASCT có liên quan đến tần suất cao hơn giảm bạch cầu trung tính độ 4 so với duy trì bằng giả được (32,1% so với 26,7% [16,1% so với 1,8% sau khi bắt đầu điều trị duy trì] trong CALGB 100104 và lần lượt là 16,4% so với 0,7% trong IFM 2005- 02).

Giảm bạch cầu trung tính xảy ra khi điều trị dẫn đến ngưng sử dụng lenalidomide được báo cáo lần lượt ở 2,2% bệnh nhân trong CALGB 100104 và 2,4% bệnh nhân trong IFM 2005-02. Số giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 4 được báo cáo với tần suất tương tự ở nhóm duy trì lenalidomide so với nhóm duy trì bằng giả được trong cả hai nghiên cứu (lần lượt là 0,4% so với 0,5% [0,4% so với 0,5% sau khi bắt đầu điều trị duy trì] trong CALGB 100104 và 0,3% so với 0% trong IFM 2005-02).

Duy trì lenalidomide sau khi ASCT có liên quan đến tần suất giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 cao hơn so với duy trì bằng giả dược (lần lượt là 37,5% so với 30,3% [17,9% so với 4,1% sau khi bắt đầu điều trị duy trì] trong CALGB100104 và 13,0% so với 2,9% trong IFM 2005 -02).

• Bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán không đủ điều kiện để cấy ghép nhận lenalidomide kết hợp với bortezomib và dexamethasone

Giảm bạch cầu trung tính độ 4 được quan sát ở nhóm Rvd ít hơn so với nhóm đối chứng Rd (2,7% so với 5,9%) trong nghiên cứu SWOG S0777. Số giảm bạch cầu trung tính độ 4 được báo cáo với tần suất tương tự ở nhóm Rvd so với nhóm Rd (0,0% so với 0,4%).

Giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 được ghi nhận trong nhóm Rvd nhiều hơn ở nhóm đối chứng Rd (17,2 % so với 9,4%).

• Bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán không đủ điều kiện để cấy ghép nhận lenalidomide kết hợp với dexamethasone

Sự kết hợp của lenalidomide với dexamethasone ở bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán có liên quan đến tần suất giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 thấp hơn (8,5% ở Rd và Rd18, so với MPT (15%). Số giảm bạch cầu trung tính độ 4 không thường xuyên được quan sát (0,6% ở Rd và Rd18 so với 0,7% trong MPT).

Sự kết hợp lenalidomide với dexamethasone ở bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán có liên quan đến tần suất giảm tiểu cầu độ 3 và 4 thấp hơn (8,1% ở Rd và Rd18) so với MPT (11,1%).

• Đa u tủy mới được chẩn đoán: bệnh nhân không đủ điều kiện cấy ghép được điều trị bằng lenalidomide kết hợp với melphalan và prednisone

Sự kết hợp của lenalidomide với melphalan và prednisone ở bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán có liên quan đến tần suất giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 cao hơn (34,1% ở MPR + R / MPR + p) so với MPp + p (7,8%). Tần suất số giảm bạch cầu trung tính độ 4 cao hơn đã được quan sát thấy (1,7% ở MPR + R / MPR + p so với 0,0% ở MPp + p).

Sự kết hợp lenalidomide với melphalan và prednisone ở bệnh nhân đa u tủy mới được chẩn đoán có liên quan đến tần suất cao hơn giảm tiểu cầu độ 3 và độ 4 (40,4% ở MPR + R / MPR + p) so với MPp + p (13,7%).

• Đa u tủy: bệnh nhân có ít nhất một lần điều trị trước đó

Sự kết hợp lenalidomide với dexamethasone ở bệnh nhân đa u tủy có liên quan đến tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính cấp độ 4 cao hơn (5,1% ở bệnh nhân điều trị lenalidomide / dexamethasone so với 0,6% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược/dexamethasone). Các đợt sốt do giảm bạch cầu trung tính độ 4 được quan sát không thường xuyên (0,6% bệnh nhân điều trị bằng lenalidomide / dexamethasone so với 0,0% ở bệnh nhân điều trị giả dược/ dexamethasone).

Sự kết hợp lenalidomide với dexamethasone ở bệnh nhân đa u tủy có liên quan đến tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 3 và độ 4 cao hơn (lần lượt là 9,9% và 1,4% ở bệnh nhân được điều trị bằng lenalidomide / dexamethasone so với 2,3% và 0,0% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược/ dexamethasone).

• Bệnh nhân mắc hội chứng rối loạn sinh tủy

Ở những bệnh nhân mắc hội chứng rối loạn sinh tủy, lenalidomide có liên quan đến tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3 hoặc 4 cao hơn (74,6% ở bệnh nhân điều trị lenalidomide so với 14,9% ở bệnh nhân dùng giả dược trong nghiên cứu giai đoạn 3). Các đợt sốt do giảm bạch cầu trung tính độ 3 hoặc 4 được quan sát thấy ở 2,2% bệnh nhân điều trị bằng lenalidomide so với 0,0% ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược). Lenalidomide có liên quan đến tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 cao hơn (37% ở bệnh nhân điều trị lenalidomide so với 1,5% ở bệnh nhân dùng giả dược trong nghiên cứu giai đoạn 3).

• Bệnh nhân U lympho tế bào vỏ

Ở bệnh nhân u lympho tế bào vỏ, lenalidomide có liên quan đến tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3 hoặc 4 cao hơn (43,7% ở bệnh nhân điều trị bằng lenalidomide so với 33,7% ở bệnh nhân nhóm chứng trong nghiên cứu giai đoạn 2). Các đợt sốt do giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3 hoặc 4 được quan sát thấy ở 6,0% bệnh nhân được điều trị bằng lenalidomide so với 2,4% ở bệnh nhân nhóm chứng.

• Bệnh nhân u lympho thể nang

Sự kết hợp lenalidomide với rituximab trong u lympho thể nang có liên quan đến tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3 hoặc 4 cao hơn (50,7% ở bệnh nhân được điều trị bằng lenalidomide / rituximab so với 12,2% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả dược / rituximab). Tất cả giảm bạch cầu trung tính cấp độ 3 hoặc 4 đều có thể hồi phục được thông qua việc ngắt liều, giảm liều và / hoặc chăm sóc hỗ

trợ với các yếu tố tăng trưởng. Ngoài ra, sốt giảm bạch cầu trung tính được quan sát thấy không thường xuyên (2,7% ở bệnh nhân được điều trị bằng lenalidomide / rituximab so với 0,7% ở bệnh nhân được điều trị bằng giả được / rituximab).

Lenalidomide kết hợp với rituximab cũng có liên quan đến tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 3 hoặc 4 cao hơn (1,4% ở bệnh nhân điều trị lenalidomide / rituximab so với 0% ở bệnh nhân dùng giả được / rituximab).

Huyết khối tĩnh mạch

Tăng nguy cơ DVT và PE có liên quan đến việc sử dụng kết hợp lenalidomide với dexamethasone ở bệnh nhân bị đa u tủy, và ở mức độ thấp hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng lenalidomide kết hợp với melphalan và prednisone hoặc ở bệnh nhân đa u tủy, hội chứng loạn sinh tủy và u lympho tế bào vỏ được điều trị bằng một loại thuốc lenalidomide.

Dùng đồng thời thuốc tạo hồng cầu hoặc tiền sử DVT trước đó cũng có thể làm tăng nguy cơ huyết khối ở những bệnh nhân này.

Nhồi máu cơ tim

Nhồi máu cơ tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng lenalidomide, đặc biệt ở những người có các yếu tố nguy cơ đã biết.

Rối loạn xuất huyết

Rối loạn xuất huyết được liệt kê theo một số hệ cơ quan bị ảnh hưởng: Rối loạn máu và hệ bạch huyết; rối loạn hệ thần kinh (xuất huyết nội sọ); rối loạn hô hấp, ngực và trung thất (chảy máu cam); rối loạn tiêu hóa (chảy máu nước răng, xuất huyết trĩ, xuất huyết trực tràng); rối loạn thận và tiết niệu (tiểu ra máu); chấn thương, ngộ độc và các tai biến thủ thuật (thăm tím) và rối loạn mạch máu (bầm máu).

Phản ứng dị ứng và phản ứng da nghiêm trọng

Các trường hợp phản ứng dị ứng bao gồm phù mạch, phản ứng phản vệ và phản ứng da nghiêm trọng bao gồm SJS, TEN và DRESS đã được báo cáo khi sử dụng lenalidomide. Phản ứng chéo có thể xảy ra giữa lenalidomide và thalidomide đã được báo cáo trong y văn. Bệnh nhân có tiền sử phát ban nghiêm trọng liên quan đến điều trị bằng thalidomide không nên dùng lenalidomide (xem phần Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng).

Khối u ác tính nguyên phát thứ hai

Trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân u tủy đã được điều trị trước đây bằng lenalidomide / dexamethasone so với nhóm chứng, chủ yếu bao gồm ung thư đa tế bào đáy hoặc tế bào vảy.

Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính

• Bệnh đa u tủy

Các trường hợp AML đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng về bệnh đa u tủy mới được chẩn đoán ở bệnh nhân đang điều trị bằng lenalidomide kết hợp với melphalan hoặc ngay sau HDM / ASCT (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Sự gia tăng này không được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng về bệnh đa u tủy mới được chẩn đoán ở bệnh nhân dùng lenalidomide kết hợp với dexamethasone so với thalidomide kết hợp với melphalan và prednisone.

• Hội chứng rối loạn sinh tủy

Các biến cơ sở bao gồm cả di truyền học tế bào phức tạp và đột biến TP53 có liên quan đến sự tiến triển thành AML ở những đối tượng phụ thuộc vào truyền máu và có bất thường Del (5q) (xem phần Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng). Nguy cơ tích lũy ước tính trong 2 năm tiến triển thành AML là 13,8% ở bệnh nhân có bất thường Del (5q) cô lập so với 17,3% ở bệnh nhân có Del (5q) và một bất thường di truyền tế bào bổ sung và 38,6% ở bệnh nhân có nhiễm sắc thể đồ phức tạp.

Trong một phân tích hậu kỳ của một thử nghiệm lâm sàng về lenalidomide trong các hội chứng rối loạn sinh tủy, tỷ lệ tiến triển ước tính trong 2 năm tới AML là 27,5% ở bệnh nhân dương tính với IHC-p53 và 3,6% ở bệnh nhân âm tính với IHC-p53 ($p = 0,0038$). Ở những bệnh nhân có IHC-p53 dương tính, tỷ lệ tiến triển thành AML thấp hơn được quan sát thấy ở những bệnh nhân đạt được đáp ứng độc lập với truyền máu (TI) (11,1%) so với người không đáp ứng (34,8%)

Rối loạn gan

Các phản ứng bất lợi sau lưu hành sau đây đã được báo cáo (tần suất chưa biết): suy gan cấp tính và ứ mật (cả hai đều có khả năng gây tử vong), viêm gan nhiễm độc, viêm gan phân giải tế bào, viêm gan phân giải tế bào hỗn hợp/ viêm gan ứ mật.

Tiêu cơ vân

Các trường hợp tiêu cơ vân hiếm gặp đã được quan sát thấy, một số trường hợp trong số đó xảy ra khi dùng lenalidomide với statin.

Rối loạn tuyến giáp

Các trường hợp suy giáp và các trường hợp cường giáp đã được báo cáo (xem phần *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng, Rối loạn tuyến giáp*).

Phản ứng lan rộng khối u và hội chứng ly giải khối u

Trong nghiên cứu MCL-002, khoảng 10% bệnh nhân được điều trị bằng lenalidomide đã trải qua TFR so với 0% ở nhóm đối chứng. Phần lớn các phản ứng xảy ra trong chu kỳ 1, tất cả đều được đánh giá là liên quan đến điều trị, và phần lớn các báo cáo là mức độ 1 hoặc 2. Bệnh nhân có MIPI cao khi được chẩn đoán hoặc mắc bệnh khối u lớn (ít nhất một tổn thương ≥ 7 cm có đường kính dài nhất) lúc đầu có thể có nguy cơ TFR. Trong nghiên cứu MCL-002, TLS được báo cáo cho một bệnh nhân ở mỗi nhóm trong hai nhóm điều trị. Trong nghiên cứu hỗ trợ MCL-001, khoảng 10% đối tượng có TFR; tất cả các báo cáo đều là mức độ 1 hoặc 2 về mức độ nghiêm trọng và tất cả đều được đánh giá là liên quan đến điều trị. Phần lớn các phản ứng xảy ra trong chu kỳ 1. Không có báo cáo nào về TLS trong nghiên cứu MCL-001 (xem phần *Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng*).

Trong nghiên cứu NHL-007, TFR được báo cáo ở 19/146 (13,0%) bệnh nhân ở nhóm dùng lenalidomide / rituximab so với 1/148 (0,7%) bệnh nhân ở nhóm dùng giả được / rituximab. Hầu hết các TFR (18 trong số 19) được báo cáo trong nhóm dùng lenalidomide / rituximab xảy ra trong hai chu kỳ điều trị đầu tiên. Một bệnh nhân FL trong nhóm lenalidomide / rituximab đã trải qua phản ứng TFR Cấp độ 3 so với không có bệnh nhân nào trong nhóm dùng giả được / rituximab. Trong nghiên cứu NHL-008, 7/177 (4,0%) bệnh nhân FL trải qua TFR; (3 báo cáo là mức độ 1 và 4 báo cáo là mức độ nghiêm trọng 2); trong khi 1 báo cáo được coi là nghiêm trọng. Trong nghiên cứu NHL-007, TLS xảy ra ở 2 bệnh nhân FL (1,4%) ở nhóm dùng lenalidomide / rituximab và không có bệnh nhân FL nào ở nhóm giả được / rituximab; không có bệnh nhân nào có phản ứng cấp độ 3 hoặc 4. TLS xảy ra ở 1 bệnh nhân FL (0,6%) trong nghiên cứu NHL-008. Một phản ứng này được xác định là một phản ứng có hại nghiêm trọng ở cấp độ 3. Đối với nghiên cứu NHL-007 không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị lenalidomide / rituximab do TFR hoặc TLS.

Rối loạn tiêu hóa

Thùng đường tiêu hóa đã được báo cáo khi điều trị bằng lenalidomide. Các lỗ thùng đường tiêu hóa có thể dẫn đến các biến chứng nhiễm khuẩn và có thể dẫn đến tử vong.

***Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sĩ các tác dụng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

QUÁ LIỀU

Không có kinh nghiệm cụ thể trong việc điều trị quá liều lenalidomide trên bệnh nhân, mặc dù trong các nghiên cứu về liều lượng, một số bệnh nhân đã dùng đến liều 150 mg, và trong các nghiên cứu đơn liều, một số bệnh nhân đã dùng đến liều 400 mg. Độc tính giới hạn liều trong các nghiên cứu này chủ yếu về huyết học. Trong trường hợp dùng quá liều, nên chăm sóc hỗ trợ.

ĐƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: Các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Mã ATC: L04AX04.

Cơ chế tác động

Lenalidomide liên kết trực tiếp với cereblon, một thành phần của phức hợp enzyme E3 ubiquitin ligase vòng cullin bao gồm protein gắn kết tổn thương deoxyribonucleic acid (DNA) 1 (DDB1), cullin 4 (CUL4) và điều tiết của cullins 1 (Roc1). Trong các tế bào tạo máu, cereblon kết hợp các protein cơ chất Aiolos và Ikaros là các yếu tố phiên mã dạng bạch huyết, dẫn đến sự ubiquitin hóa và suy thoái tiếp theo, tạo các hiệu ứng gây độc tế bào và điều hòa miễn dịch trực tiếp.

Cụ thể, lenalidomide ức chế sự tăng sinh và tăng cường quá trình chết tế bào của một số tế bào ung thư tạo máu (bao gồm tế bào u MM trong huyết tương, tế bào u lympho thể nang và những tế bào có khiếm khuyết nhiễm sắc thể 5), kích thích miễn dịch qua trung gian tế bào NK (Natural Killer) và tế bào T, và tăng cường số lượng tế bào NK, T và NK T. Trong MDS Del (5q), lenalidomide đã cho thấy ức chế chọn lọc các dòng vô tính bất thường bằng cách tăng cơ chế gây chết tế bào theo chương trình của tế bào Del (5q).

Kết hợp lenalidomide và rituximab làm tăng ADCC và quá trình gây chết tế bào khối u theo chương trình ở các tế bào u lympho thể nang.

Cơ chế tác động của lenalidomide cũng bao gồm các tác động bổ sung như chống quá trình tạo mạch máu, tạo hồng cầu. Lenalidomide ức chế sự tạo mạch bằng cách ngăn chặn sự di chuyển và sự kết dính của các tế bào nội mạc và sự hình thành các vi mạch, làm tăng sản xuất huyết sắc tố thai nhi bằng các tế bào gốc tạo máu CD34+ và ức chế sự sản xuất các cytokines gây viêm (ví dụ, TNF- α và IL-6) bằng các mono bào.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Lenalidomide có một nguyên tử carbon không đối xứng và vì thế có thể tồn tại dưới dạng các dạng hoạt tính quang học S (-) và R (+). Lenalidomide được sản xuất như một hỗn hợp racemic. Lenalidomide nói chung hòa tan nhiều hơn trong dung môi hữu cơ nhưng có độ hòa tan lớn nhất trong dung dịch HCl 0,1N.

Hấp thu

Ở những người tình nguyện khỏe mạnh, lenalidomide được hấp thu nhanh sau khi uống lúc đói, với nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được giữa 0,5 và 2 giờ sau khi dùng liều. Ở bệnh nhân, cũng như ở những người tình nguyện khỏe mạnh, nồng độ tối đa (Cmax) và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng theo tỷ lệ tăng liều. Dùng nhiều liều không gây tích tụ thuốc đáng kể. Trong huyết tương, nồng độ tương đối của các đồng phân S và R của lenalidomide lần lượt là khoảng 56% và 44%.

Sử dụng đồng thời với một bữa ăn giàu chất béo và giàu calo ở những người tình nguyện khỏe mạnh làm giảm mức độ hấp thụ, dẫn đến giảm khoảng 20% diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (AUC) và giảm 50% Cmax trong huyết tương. Tuy nhiên, trong thử nghiệm đăng ký đa u tủy và hội chứng rối loạn sinh tủy, khi hiệu quả và an toàn đã được thiết lập đối với lenalidomide, thuốc được dùng mà không quan tâm đến lượng thức ăn ăn vào. Do đó, lenalidomide có thể được dùng cùng với thức ăn hoặc không.

Các phân tích dược động học cho thấy rằng tỉ lệ hấp thu đường uống của lenalidomide tương tự giữa bệnh nhân đa u tủy, hội chứng rối loạn sinh tủy và u lympho tế bào mantle.

Phân bố

Trong thử nghiệm *in vitro*, (14 C) –lenalidomide gắn kết với protein huyết tương thấp, có tỷ lệ gắn kết với protein huyết tương trung bình là 23% đối với bệnh nhân đa u tủy và 29% trên người tình nguyện khỏe mạnh.

Lenalidomide có trong tinh dịch người (<0,01% liều) sau khi dùng 25 mg/ngày và không thể phát hiện được trong tinh dịch của một người khỏe mạnh sau 3 ngày ngừng thuốc.

Chuyển hóa sinh học và thải trừ

Kết quả từ các nghiên cứu về chuyển hóa *in vitro* ở người cho thấy lenalidomide không được chuyển hóa bởi các enzyme cytochrome P450 cho thấy rằng sử dụng lenalidomide với các thuốc ức chế enzyme cytochrome P450 không có khả năng gây ra tương tác thuốc do chuyển hóa ở người. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy lenalidomide không có tác dụng ức chế CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A, hoặc UGT1A1. Do đó, lenalidomide không gây ra bất kỳ tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng khi dùng chung với các cơ chất của các enzyme này.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy lenalidomide không phải là cơ chất của protein kháng ung thư vú của người (BCRP), các chất vận chuyển protein kháng đa thuốc MRP1, MRP2 hoặc MRP3, các chất vận chuyển anion hữu cơ (OAT) OAT1 và OAT3, polypeptide vận chuyển anion hữu cơ IB1 (OATP1B1), các chất vận chuyển cation hữu cơ (OCT) OCT1 và OCT2, MATE1 và các chất vận chuyển cation hữu cơ mới (OCTN) OCTN1 và OCTN2.

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy lenalidomide không có tác dụng ức chế đối với bơm tiết muối mật của người (BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, và OCT2.

Phần lớn lenalidomide được loại bỏ thông qua bài tiết qua nước tiểu. Sự đóng góp của sự bài tiết thận đối với tổng thanh thải ở các đối tượng có chức năng thận bình thường là 90%, với 4% lenalidomide được thải trừ trong phân.

Lenalidomide bị chuyển hóa kém do 82% liều được thải trừ dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu. Hydroxy-lenalidomide và N-acetyl-lenalidomide tương ứng là 4,59% và 1,83% liều đã được bài tiết. Thanh thải thận của lenalidomide vượt quá tốc độ lọc cầu thận và do đó bài tiết tích cực xảy ra ở một mức độ nào đó.

Ở liều từ 5 đến 25 mg/ngày, thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 3 giờ ở những người tình nguyện khỏe mạnh và khoảng từ 3 đến 5 giờ ở những bệnh nhân bị đa u tủy hoặc hội chứng rối loạn sinh tủy hoặc u lympho tế bào mantle.

Người cao tuổi



Không có nghiên cứu lâm sàng chuyên dụng đã được tiến hành để đánh giá dược động học của lenalidomide ở người cao tuổi. Các phân tích dược động học dân số bao gồm những bệnh nhân có độ tuổi từ 39 đến 85 tuổi và cho thấy độ tuổi không ảnh hưởng đến độ thanh thải lenalidomide (nồng độ trong huyết tương). Bởi vì bệnh nhân cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận nên cần thận trọng khi lựa chọn liều dùng và thận trọng khi theo dõi chức năng thận.

Suy thận

Dược động học của lenalidomide được nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy thận do bệnh không ác tính. Trong nghiên cứu này, hai phương pháp được sử dụng để phân loại chức năng thận: độ thanh thải creatinin trong nước tiểu đo được trong 24 giờ và độ thanh thải creatinine ước tính bằng công thức Cockcroft-Gault. Kết quả cho thấy khi chức năng thận giảm (<50 mL/phút), thanh thải lenalidomide toàn phần giảm tương ứng dẫn đến tăng AUC. AUC tăng gấp 2,5, 4 và 5 lần tương ứng ở những bệnh nhân suy thận vừa, suy thận nặng, và bệnh thận giai đoạn cuối so với nhóm kết hợp các đối tượng có chức năng thận bình thường và những bệnh nhân suy thận nhẹ. Thời gian bán thải của lenalidomide tăng từ khoảng 3,5 giờ ở những đối tượng có độ thanh thải creatinine > 50 mL/phút đến hơn 9 giờ ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận <50 mL/phút. Tuy nhiên, suy thận không làm thay đổi sự hấp thu của lenalidomide. Cmax tương tự nhau giữa những người khỏe mạnh và bệnh nhân bị suy thận. Khoảng 30% thuốc trong cơ thể đã được loại bỏ trong một đợt chạy thận 4 giờ. Khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy chức năng thận được mô tả trong mục *Liều lượng và cách dùng*.

Suy gan

Phân tích dược động học bao gồm những bệnh nhân suy gan nhẹ ($N = 16$, tổng bilirubin > 1 đến $\leq 1,5$ x ULN hoặc AST $> ULN$) và cho thấy suy gan nhẹ không ảnh hưởng đến độ thanh thải lenalidomide (nồng độ trong huyết tương). Không có dữ liệu cho bệnh nhân suy gan từ vừa đến nặng.

Các yếu tố nội tại khác

Các phân tích dược động học cho thấy trọng lượng cơ thể (33 đến 135 kg), giới tính, chủng tộc và loại bệnh ác tính về huyết học (đa u tủy, hội chứng rối loạn sinh tủy hoặc u lympho tế bào mantle) không có ảnh hưởng có ý nghĩa về mặt lâm sàng đến thanh thải lenalidomide ở người lớn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp chứa 2 vỉ x 14 viên nang; Hộp chứa 4 vỉ x 7 viên nang; Hộp chứa 3 vỉ x 10 viên nang.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

***Không dùng thuốc hết hạn.**

BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30 °C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

NHÀ SẢN XUẤT

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Formulation Unit-VII, Plot No. P1 to P9, Phase -III, VSEZ,

Duvvada, Visakhapatnam District - 530046, Andhra Pradesh, Ấn Độ.

