

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 10 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 15 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 20 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 25 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidi hydrochloridum monohydricum odpovídající lenalidomidum 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg a 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrdé tobolky

Víčko tobolky je zelené, tělo tobolky je zelené s vytištěnou černou značkou 2.5. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 4, délka 14 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 5 mg tvrdé tobolky

Víčko tobolky je modré, tělo tobolky je modré s vytištěnou černou značkou 5. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 2, délka 18 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrdé tobolky

Víčko tobolky je hnědé, tělo tobolky je hnědé s vytištěnou bílou značkou 7.5. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 1, délka 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 10 mg tvrdé tobolky

Víčko tobolky je zelené, tělo tobolky je hnědé s vytištěnou bílou značkou 10. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 0, délka 21 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 15 mg tvrdé tobolky

Víčko tobolky je hnědé, tělo tobolky je modré s vytištěnou černou značkou 15. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 2, délka 18 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 20 mg tvrdé tobolky

Víčko tobolky je zelené, tělo tobolky je modré s vytištěnou černou značkou 20. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 1, délka 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 25 mg tvrdé tobolky

Víčko tobolky je hnědé, tělo tobolky je hnědé s vytištěnou bílou značkou 25. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 0, délka 21 ± 1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mnohočetný myelom

Lenalidomid Krka je v monoterapii indikován k udržovací léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk.

Lenalidomid Krka je v kombinované terapii s dexamethasonem, nebo s bortezomibem a dexamethasonem, nebo s melfalanem a prednisonem (viz bod 4.2) indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci.

Lenalidomid Krka je v kombinaci s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii.

Myelodysplastické syndromy

Lenalidomid Krka je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s anémií závislou na transfuzi způsobenou myelodysplastickým syndromem s nízkým nebo středním-1 rizikem spojeným s cytogenetickou abnormalitou izolovanou delecí 5q, pokud jsou jiné terapeutické možnosti nedostatečné nebo neadekvátní.

Lymfom z plášťových buněk

Lenalidomid Krka je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím se nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (viz body 4.4 a 5.1).

Folikulární lymfom

Lenalidomid Krka je v kombinaci s rituximabem (protilátka proti CD20) indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve léčeným folikulárním lymfomem (stupně 1 – 3a).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Lenalidomid Krka musí být vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s onkologickou léčbou.

Pro všechny indikace popsané níže:

- Dávku je třeba upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů (viz bod 4.4).
- Ke zvládnutí trombocytopenie 3. nebo 4. stupně, neutropenie nebo jiné toxicity 3. nebo 4. stupně vyhodnocené jako související s lenalidomidem se v průběhu léčby a při znovuzahájení léčby doporučuje úprava dávkování.
- V případě neutropenie má být při léčbě pacienta zvaženo použití růstových faktorů.
- Pokud od vynechání dávky uplynulo méně než 12 hodin, pacient může vynechanou dávku užít. Pokud od vynechání dávky v plánovaném čase uplynulo více než 12 hodin, pacient nemá užít vynechanou dávku, ale vezme si další dávku v plánovaný čas následujícího dne.

Dávkování

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom (NDMM)

Lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progresu onemocnění u pacientů, kteří nejsou

vhodnými kandidáty k transplantaci

Léčba lenalidomidem nesmí být zahájena, pokud je absolutní počet neutrofilů (ANC) je $< 1,0 \times 10^9/l$, a/nebo počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů.

Doporučená dávka dexamethasonu je 40 mg perorálně jednou denně 1., 8., 15. a 22. den opakovaných 28denních cyklů. Pacienti mohou v terapii lenalidomidem a dexamethasonem pokračovat až do progresu onemocnění nebo intolerance.

Kroky při snižování dávky

	Lenalidomid ^a	Dexamethason ^a
Počáteční dávka	25 mg	40 mg
Dávkovací hladina -1	20 mg	20 mg
Dávkovací hladina -2	15 mg	12 mg
Dávkovací hladina -3	10 mg	8 mg
Dávkovací hladina -4	5 mg	4 mg
Dávkovací hladina -5	2,5 mg	Neuplatňuje se

^a Snižování dávky obou přípravků může probíhat nezávisle na sobě.

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
Klesne na $< 25 \times 10^9/l$	Přerušete dávkování lenalidomidu po zbytek cyklu ^a
Vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Snižte dávkování o 1 dávkovací hladinu při pokračování v dalším cyklu

^a Pokud po 15. dni cyklu nastane toxicita limitující dávku (DLT), bude dávkování lenalidomidu přerušeno minimálně po zbytek stávajícího 28denního cyklu.

ANC - neutropenie

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
Poprvé klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 1 \times 10^9/l$, pokud je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Přerušete léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu v počáteční dávce jednou denně
Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud jsou pozorovány hematologické toxicity závislé na dávce jiné než neutropenie	Pokračujte v podávání lenalidomidu v dávkovací hladině -1 jednou denně
Při každém následném poklesu na $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině jednou denně

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkovací hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) a udržte dávkovou hladinu lenalidomidu

V případě hematologické toxicity může být dávka lenalidomidu znovu nastavena na nejbližší vyšší úroveň dávkovací hladiny (až na počáteční dávku), pokud došlo ke zlepšení funkce kostní dřeně (žádná hematologická toxicita po dobu alespoň 2 po sobě následujících cyklů: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ s počtem trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ na začátku nového cyklu).

Lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem následovaný lenalidomidem a dexamethasonem až do progresu onemocnění u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci

Iniciální léčba: lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Podávání lenalidomidu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem se nesmí zahájit, pokud je

ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/nebo je počet trombocytů < $50 \times 10^9/l$.

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1. až 14. den každého 21denního cyklu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem. Bortezomib má být podán subkutánní injekcí (v dávce $1,3 \text{ mg/m}^2$ plochy tělesného povrchu) dvakrát týdně 1., 4., 8. a 11. den každého 21denního cyklu. Další informace ohledně dávky, rozpisu podávání a úpravy dávek léčivých přípravků podávaných s lenalidomidem viz bod 5.1 a příslušný souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Doporučuje se až osm 21denních léčebných cyklů (24 týdnů iniciální léčby).

Pokračovací léčba: lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progresu

Pokračujte podáváním 25 mg lenalidomidu perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů v kombinaci s dexamethasonem. Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo do výskytu nepříjemné toxicity.

Kroky při snižování dávky

	Lenalidomid ^a
Počáteční dávka	25 mg
Dávkovací hladina -1	20 mg
Dávkovací hladina -2	15 mg
Dávkovací hladina -3	10 mg
Dávkovací hladina -4	5 mg
Dávkovací hladina -5	2,5 mg

^a Snižování dávky lze provádět u všech přípravků nezávisle na sobě.

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
Klesne na < $30 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu v dávkovací hladině -1 jednou denně
Při každém následném poklesu na < $30 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině jednou denně

ACN - neutropenie

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
Poprvé klesne na < $0,5 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 1 \times 10^9/l$, pokud je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračujte v podávání lenalidomidu v počáteční dávce
Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud jsou pozorovány hematologické toxicity závislé na dávce jiné než neutropenie	Pokračujte v podávání lenalidomidu v dávkovací hladině -1 jednou denně
Při každém následném poklesu na < $0,5 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině jednou denně

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkovací hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, G-CSF a udrzte dávkovací hladinu lenalidomidu.

Lenalidomid v kombinaci s melfalanem a prednisonem s následnou udržovací terapií lenalidomidem u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci

Léčba lenalidomidem nesmí být zahájena, pokud je ANC < $1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů je

$< 75 \times 10^9/l$.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg jednou denně perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů po dobu až 9 cyklů, melfalanu 0,18 mg/kg perorálně 1. až 4. den opakovaných 28denních cyklů, prednisonu 2 mg/kg perorálně 1. až 4. den opakovaných 28denních cyklů. Pacienti, kteří dokončí 9 cyklů nebo nejsou schopni dokončit kombinovanou terapii kvůli intoleranci, jsou léčeni lenalidomidem v monoterapii následovně: 10 mg jednou denně perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů až do progresu onemocnění.

Kroky při snižování dávky

	Lenalidomid	Melfalan	Prednison
Počáteční dávka	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dávkovací hladina -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dávkovací hladina -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dávkovací hladina -3	2,5 mg	Neuplatňuje se	0,25 mg/kg

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkovací hladině, přidejte G-CSF a udrzte dávkovací hladinu lenalidomidu.

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
Poprvé klesne na $< 25 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 25 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu a melfalanu v dávkovací hladině -1 jednou denně
Při každém následném poklesu pod $30 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině (dávková hladina -2 nebo -3) jednou denně.

ANC - neutropenie

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
Poprvé klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračujte v podávání lenalidomidu v počáteční dávce jednou denně
Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud jsou pozorovány hematologické toxicity závislé na dávce jiné než neutropenie	Pokračujte v podávání lenalidomidu v dávkovací hladině -1 jednou denně
Při každém následném poklesu na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině jednou denně

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkovací hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, G-CSF a udrzte dávkovací hladinu lenalidomidu.

Léčba lenalidomidem u pacientů, kteří podstoupili autologní transplantaci krevetvorných kmenových buněk (ASCT)

Léčba lenalidomidem má být zahájena u pacientů bez známek progresu po odpovídající úpravě hematologických parametrů po ASCT. Léčba lenalidomidem nesmí být zahájena, pokud je ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a počet trombocytů $< 75 \times 10^9/l$.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg perorálně jednou denně kontinuálně (1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů) podávána až do progresu onemocnění nebo intolerance. Po 3 cyklech léčby lenalidomidem lze dávku, pokud je tolerována, zvýšit na 15 mg perorálně jednou denně.

Kroky při snižování dávky

	Počáteční dávka (10 mg)	Pokud se dávka zvýšila (15 mg) ^a
Dávkovací hladina -1	5 mg	10 mg
Dávkovací hladina -2	5 mg (jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu)	5 mg
Dávkovací hladina -3	Neuplatňuje se	5 mg (jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu)
	Nedávejte nižší dávku než 5 mg (jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu)	

^a Po 3 cyklech léčby lenalidomidem lze dávku, pokud je tolerována, zvýšit na 15 mg perorálně jednou denně.

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
Klesne na $< 30 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu jednou denně v dávkové hladině -1
Při každém následném poklesu pod $30 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu jednou denně v nejbližší nižší dávkovací hladině

ANC - neutropenie

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
Klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu jednou denně v dávkovací hladině -1
Při každém následném poklesu pod $0,5 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu jednou denně v nejbližší nižší dávkovací hladině

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkovací hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, G-CSF a udržte dávkovací hladinu lenalidomidu.

Mnohočetný myelom s alespoň jednou předchozí terapií

Léčba lenalidomidem nesmí být zahájena, pokud je ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a / nebo počet trombocytů $< 75 \times 10^9/l$ nebo, v závislosti na infiltraci kostní dřeně plazmatickými buňkami, počet trombocytů $< 30 \times 10^9/l$.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů. Doporučená dávka dexamethasonu je 40 mg perorálně jednou denně 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. den každého 28denního cyklu. Po prvních 4 cyklech se užívá 40 mg jednou denně 1.-4. den každého 28denního cyklu.

Předepisující lékaři mají pečlivě vyhodnotit, jakou dávku dexamethasonu použít, s přihlédnutím ke zdravotnímu stavu a onemocnění pacienta.

Kroky při snižování dávky

Počáteční dávka	25 mg
Dávkovací hladina -1	15 mg
Dávkovací hladina -2	10mg
Dávkovací hladina -3	5 mg

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
------------------------	-------------------

Poprvé klesne na $< 30 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu jednou denně v dávkovací hladině -1
Při každém následném poklesu pod $30 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině (dávková hladina -2 nebo -3) jednou denně. Nepodávejte méně než 5 mg/den.

ANC - neutropenie

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
Poprvé klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Přerušte léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu v počáteční dávce jednou denně
Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud jsou pozorovány hematologické toxicity závislé na dávce jiné než neutropenie	Pokračujte v podávání lenalidomidu jednou denně v dávkovací hladině -1
Při každém následném poklesu na $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu jednou denně v nižší dávkovací hladině (dávková hladina -1, -2 nebo -3). Nedávejte dávku nižší než 5 mg jednou denně.

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkovací hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, G-CSF a udrzte dávkovací hladinu lenalidomidu.

Myelodysplastický syndrom (MDS)

Léčba lenalidomidem nesmí být zahájena, pokud je ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $< 25 \times 10^9/l$.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů.

Kroky při snižování dávky

Počáteční dávka	10 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -1	5,0 mg jednou denně 1. až 28. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -2	2,5 mg jednou denně 1. až 28. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -3	2,5 mg obden 1. až 28. den každého 28denního cyklu

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
klesne na $< 25 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem
vrátí se na $\geq 25 \times 10^9/l$ – $< 50 \times 10^9/l$, a to nejméně 2krát za ≥ 7 dní nebo pokud se počet trombocytů kdykoli vrátí na $\geq 50 \times 10^9/l$.	Pokračujte v léčbě lenalidomidem v nejbližší nižší dávkovací hladině (dávková hladina -1, -2 nebo -3)

ANC - neutropenie

Pokud ANC	Doporučený postup
klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračujte v léčbě lenalidomidem v nejbližší nižší dávkovací hladině (dávková hladina -1, -2 nebo -3)

Ukončení léčby lenalidomidem

U pacientů, u kterých nebylo dosaženo alespoň mírné erytroidní odpovědi během 4 měsíců od zahájení léčby, prokázané poklesem potřeby transfuze o 50 % nebo u pacientů bez nutnosti transfuze zvýšením hemoglobinu o 1 g/dl, má být léčba lenalidomidem ukončena.

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně ve dnech 1 až 21 opakovaných 28denních cyklů.

Kroky při snižování dávky

Počáteční dávka	25 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -1	20 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -2	15 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -3	10 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -4	5 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -5	2,5 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu ¹ 5 mg obden 1. až 21. den každého 28denního cyklu

¹ – V zemích, kde jsou tobolky o síle 2,5 mg dostupné

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
Klesne na $< 50 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem a proveďte kompletní vyšetření krevního obrazu (CBC) alespoň každých 7 dní
Vrátí se na $\geq 60 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině (dávkovací hladina -1)
Při každém následném poklesu pod $50 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem a proveďte kompletní vyšetření krevního obrazu (CBC) alespoň každých 7 dní
Vrátí se na $\geq 60 \times 10^9/l$	Pokračujte v užívání lenalidomidu v další nižší hladině (dávkovací hladina -2, -3, -4 nebo -5). Nedávejte dávku nižší než dávkovací hladina -5

ANC - neutropenie

Pokud klesne	Doporučený postup
Klesne na $< 1 \times 10^9/l$ po dobu alespoň 7 dní nebo Klesne na $< 1 \times 10^9/l$ s přidruženou horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5^\circ C$) nebo Klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem a proveďte kompletní vyšetření krevního obrazu (CBC) alespoň každých 7 dní
Vrátí se na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině (dávkovací hladina -1)
Při každém následujícím poklesu pod $1 \times 10^9/l$ po dobu alespoň 7 dní nebo poklesu na $< 1 \times 10^9/l$ s přidruženou horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5^\circ C$) nebo pokles na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušte léčbu lenalidomidem
Vrátí se na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračujte v užívání lenalidomidu na další nižší hladině (dávková hladina -2, -3, -4 nebo -5). Nedávejte dávku nižší než dávková hladina -5

Folikulární lymfom (FL)

Léčba lenalidomidem se nesmí zahájit, pokud je $ANC < 1 \times 10^9/l$ a/nebo pokud je počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, nejedná-li se o sekundární infiltraci kostní dřeně lymfomem.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 20 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů až po 12 cyklů léčby. Doporučená počáteční dávka rituximabu je 375 mg/m² intravenózně (i.v.) každý týden v 1. cyklu (1., 8., 15. a 22. den) a 1. den každého 28denního cyklu ve 2. až 5. cyklu.

Kroky při snižování dávky

Počáteční dávka	20 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -1	15 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -2	10 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávkovací hladina -3	5 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu

Informace o úpravě dávky v důsledku toxicity rituximabu naleznete v odpovídajícím souhrnu údajů o přípravku.

Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
Klesne na $< 50 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem a vyšetřete krevní obraz nejméně každých 7 dní
Vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině (dávkovací hladina -1)
Při každém následném poklesu pod $50 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem a vyšetřete krevní obraz nejméně každých 7 dní
Vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině (dávkovací hladina -2; -3). Nepodávejte nižší dávkovací hladinu než -3

ANC - neutropenie

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
Klesne na $< 1,0 \times 10^9/l$ nejméně po dobu 7 dní nebo klesne na $< 1,0 \times 10^9/l$ a je doprovázen horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5^\circ C$) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem a vyšetřete krevní obraz nejméně každých 7 dní
Vrátí se na $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině (dávková hladina -1)
Při každém následném poklesu pod $1,0 \times 10^9/l$ nejméně po dobu 7 dní nebo klesne na $< 1,0 \times 10^9/l$ a je doprovázen horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5^\circ C$) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem a vyšetřete krevní obraz nejméně každých 7 dní
Vrátí se na $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkovací hladině (dávkovací hladina -2; -3). Nepodávejte nižší dávkovací hladinu než -3

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkovací hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, G-CSF a udržte dávkovací hladinu lenalidomidu.

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL) nebo folikulární lymfom (FL)

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Všem pacientům má být podána profylaktická léčba z důvodu TLS (alopurinol, rasburikáza nebo ekvivalentní látky dle pokynů zdravotnického zařízení) a všichni mají být během prvního týdne prvního cyklu nebo, pokud je to klinicky indikováno, po delší dobu dobře hydratováni (perorálně). Za účelem sledování TLS se během prvního cyklu každý týden a podle klinické indikace má pacientům provést panel biochemických vyšetření.

V léčbě lenalidomidem lze pokračovat (udržovací dávkou) u pacientů s laboratorně potvrzeným TLS nebo klinickým TLS 1. stupně nebo lze, dle uvážení lékaře, snížit dávku o 1 úroveň a pokračovat v podávání lenalidomidu. Intenzivní intravenózní hydratace a odpovídající léčba podle lokálního standardu péče se mají provádět, dokud nedojde k úpravě abnormalit elektrolytů. Ke snížení hyperurikemie může být nutná léčba rasburikázou. Hospitalizace pacienta záleží na uvážení lékaře.

U pacientů s klinickým TLS 2. až 4. stupně přerušte podávání lenalidomidu a provádějte panel biochemických vyšetření každý týden nebo podle klinické indikace. Intenzivní intravenózní hydratace a odpovídající léčba podle lokálního standardu péče se má provádět, dokud nedojde k úpravě abnormalit elektrolytů.

Léčba rasburikázou a hospitalizace pacienta záleží na uvážení lékaře. Pokud TLS ustoupí na 0. stupeň, zahajte, dle uvážení lékaře, podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávce (viz bod 4.4).

Reakce vzplanutí tumoru

V léčbě lenalidomidem lze, podle uvážení lékaře, pokračovat u pacientů s reakcí vzplanutí tumoru 1. nebo 2. stupně bez přerušení nebo úprav. Podle uvážení lékaře lze podávat nesteroidní antiflogistika (NSAID), krátkodobě působící kortikosteroidy a/nebo opioidní analgetika. U pacientů s TRF 3. nebo 4. stupně se má pozastavit léčba lenalidomidem a zahájit léčbu NSAID, kortikosteroidy a/nebo opioidními analgetiky. Pokud dosáhne TFR ≤ 1 . stupně, znovu zahajte léčbu lenalidomidem na stejné dávkovací hladině po zbytek cyklu. Léčba pacientů může být vedena symptomaticky podle pokynů pro léčbu TRF 1. a 2. stupně (viz bod 4.4).

Všechny indikace

V případě jiných toxicit 3. nebo 4. stupně, u kterých se předpokládá souvislost s lenalidomidem, je nutné léčbu přerušit a po návratu toxicity na ≤ 2 . stupeň obnovit léčbu dle uvážení lékaře v nejbližší nižší dávkovací hladině.

Přerušení nebo ukončení léčby lenalidomidem je třeba zvážit v případě kožní vyrážky 2. nebo 3. stupně. Lenalidomid musí být vysazen v případě angioedému, anafylaktické reakce, vyrážky 4. stupně, exfoliativní nebo bulózní vyrážky nebo v případě podezření na Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) nebo lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a léčba nesmí být po ukončení z důvodu těchto reakcí obnovena.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Z důvodu obav ohledně bezpečnosti se lenalidomid nemá používat u dětí a dospívajících od narození do méně než 18 let (viz bod 5.1).

Starší pacienti

V současnosti dostupné farmakokinetické údaje jsou popsány v bodě 5.2. Lenalidomid byl v klinických hodnoceních podáván pacientům s mnohočetným myelomem do 91 let, u pacientů s myelodysplastickými syndromy do 95 let a u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk do 88 let (viz bod 5.1).

Protože u starších pacientů je snížení funkce ledvin pravděpodobnější, je třeba při volbě dávky postupovat opatrně a je vhodné funkci ledvin sledovat.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci

Pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem ve věku 75 let a starší mají být před zvážením léčby důkladně vyšetřeni (viz bod 4.4).

Pro pacienty starší 75 let léčené lenalidomidem v kombinaci s dexamethasonem je počáteční dávka dexamethasonu 20 mg jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního léčebného cyklu.

Pro pacienty starší 75 let léčené lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem, není navržena žádná úprava dávky.

U pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem ve věku 75 let a starších, kterým byl podáván lenalidomid, došlo k většímu výskytu závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby.

Kombinovaná léčba lenalidomidem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem byla hůře tolerovaná u pacientů starších 75 let ve srovnání s mladší populací. Tito pacienti ukončili léčbu častěji kvůli intoleranci (nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně a závažné nežádoucí účinky) ve srovnání s pacienty mladšími 75 let.

Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň 1 předchozí terapií

Procento pacientů s mnohočetným myelomem ve věku 65 let a starších se ve skupinách lenalidomid/dexamethason a placebo/dexamethason významně nelišilo. Nebyl zjištěn žádný celkový rozdíl v bezpečnosti nebo účinnosti mezi těmito pacienty a mladšími pacienty, ale vyšší predispozici u starších osob nelze vyloučit.

Myelodysplastický syndrom

U pacientů s myelodysplastickým syndromem léčených lenalidomidem nebyl pozorován žádný celkový rozdíl v bezpečnosti a účinnosti mezi pacienty ve věku nad 65 let a mladšími pacienty.

Lymfom z pláštěvých buněk

U pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk léčených lenalidomidem nebyl pozorován žádný celkový rozdíl v bezpečnosti a účinnosti mezi pacienty ve věku 65 let a více ve srovnání s pacienty ve věku do 65 let.

Folikulární lymfom

U pacientů s folikulárním lymfomem léčených lenalidomidem v kombinaci s rituximabem ve věku 65 let a starších byl celkový výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s pacienty do 65 let podobný. Mezi oběma věkovými skupinami nebyl pozorován celkový rozdíl v účinnosti.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Lenalidomid je vylučován primárně ledvinami; pacienti s vyšším stupněm poruchy funkce ledvin mohou hůře tolerovat léčbu (viz bod 4.4). Při volbě dávky je třeba postupovat opatrně, a je doporučeno sledovat funkci ledvin.

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a mnohočetným myelomem, myelodysplastickým syndromem, lymfomem z pláštěvých buněk nebo folikulárním lymfomem není potřeba dávku upravit. Následující úpravy dávky jsou doporučeny při zahájení léčby a v průběhu léčby pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin. Nejsou zkušenosti z klinických studií fáze III s konečným stadiem onemocnění ledvin (ESRD) (Clcr < 30 ml/min, vyžadující dialýzu).

Mnohočetný myelom

Funkce ledvin (Clcr)	Úprava dávky
Středně těžká porucha funkce ledvin ($30 \leq \text{Clcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg jednou denně ¹
Těžká porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jednou denně ² 15 mg obden

Konečné stadium onemocnění ledvin (ESRD) (Clcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně. V den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze.
--	--

1 Dávka může být zvýšena na 15 mg jednou denně po 2 cyklech, pokud pacient nereaguje na léčbu a toleruje léčbu.

2 V zemích, kde je k dispozici tobolka o síle 7,5 mg.

Myelodysplastický syndrom

Funkce ledvin (Clcr)	Úprava dávky	
Středně těžká porucha funkce ledvin (30 ≤ Clcr < 50 ml/min)	Počáteční dávka	5 mg jednou denně (1. až 21. den každého 28denního cyklu)
	Dávkovací hladina -1*	2,5 mg jednou denně (1. až 28. den každého 28denního cyklu)
	Dávkovací hladina -2*	2,5 mg obden (1. až 28. den každého 28denního cyklu)
Těžká porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	Počáteční dávka	2,5 mg jednou denně (1. až 21. den každého 28denního cyklu)
	Dávkovací hladina -1*	2,5 mg obden (1. až 28. den každého 28denního cyklu)
	Dávkovací hladina -2*	2,5 mg dvakrát týdně (1. až 28. den každého 28denního cyklu)
Konečné stadium onemocnění ledvin (ESRD) (Clcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu) V den dialýzy má být dávka podána po dialýze.	Počáteční dávka	2,5 mg jednou denně (1. až 21. den každého 28denního cyklu)
	Dávkovací hladina -1*	2,5 mg obden (1. až 28. den každého 28denního cyklu)
	Dávkovací hladina -2*	2,5 mg dvakrát týdně (1. až 28. den každého 28denního cyklu)

*Doporučené kroky ke snížení dávky během léčby a opětovného zahájení léčby k zvládnutí neutropenie nebo trombocytopenie stupně 3 nebo 4 nebo jiné toxicity stupně 3 nebo 4 považované za související s lenalidomidem, jak je popsáno výše.

Lymfom z pláštěvých buněk

Funkce ledvin (Clcr)	Úprava dávky (1. až 21. den každého 28denního cyklu)
Středně těžká porucha funkce ledvin (30 ≤ Clcr < 50 ml/min)	10 mg jednou denně ¹
Těžká porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jednou denně ² 15 mg obden
Konečné stadium onemocnění ledvin (<i>End Stage Renal Disease</i> , ESRD) (Clcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně. V den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze.

¹ Dávku lze po 2 cyklech zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud pacient na léčbu nereaguje a léčbu toleruje.

² V zemích, kde je 7,5mg tobolka dostupná.

Folikulární lymfom

Funkce ledvin (Clcr)	Úprava dávky (1. až 21. den každého 28denního cyklu)
----------------------	---

Středně těžká porucha funkce ledvin ($30 \leq \text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$)	10 mg jednou denně ²
Těžká porucha funkce ledvin ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, nevyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně
Konečné stadium onemocnění ledvin (ESRD) ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně. V den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze.

1 Dávku lze po 2 cyklech zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud pacient léčbu toleruje.

2 V případě snížení dávky za účelem zmírnění neutropenie nebo trombocytopenie 3. nebo 4. stupně nebo jiných toxicit 3. nebo 4. stupně v souvislosti s podáváním lenalidomidu nepodávejte u pacientů s počáteční dávkou 10 mg dávky nižší než 5 mg obden nebo 2,5 mg jednou denně.

Po zahájení léčby lenalidomidem má být následující úprava dávky lenalidomidu u pacientů s poruchou funkce ledvin založena na individuální toleranci léčby, jak je popsáno výše.

Pacienti s poruchou funkce jater

Účinky lenalidomidu nebyly formálně u pacientů s poruchou funkce jater sledovány a pro tuto skupinu neexistují specifická dávkovací doporučení.

Způsob podání

Perorální podání.

Tvrdé tobolky přípravku Lenalidomid Krka se mají užívat perorálně přibližně ve stejnou dobu každého dne dle rozpisu. Tobolky se nesmí otevírat, lámat ani žvýkat (viz bod 6.6). Tobolky je třeba polykat celé, nejlépe zapít vodou. Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla.

Tobolky lenalidomidu se nemají protlačovat fólií v blistru, protože by se mohly poškodit. Tobolka má být vyjmuta z obalu odlepením fólie z jednoho oddělitelného dílku blistru.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotné ženy.
- Ženy ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je lenalidomid podáván v kombinaci s jinými léčivými přípravky, je nutné před zahájením léčby pročíst příslušný souhrn údajů o přípravku.

Varování před těhotenstvím

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Lenalidomid způsoboval u opic malformace podobné malformacím popsaným u thalidomidu (viz body 4.6 a 5.3). Pokud je lenalidomid užíván během těhotenství, očekávají se u člověka teratogenní účinky lenalidomidu.

Všechny pacientky musí splňovat podmínky Programu prevence početí (PPP), pokud není spolehlivý důkaz o tom, že u pacientky je možnost otěhotnění vyloučena.

Kritéria pro ženu, která nemůže otěhotnět

Pacientka nebo partnerka pacienta-muže je považována za schopnou otěhotnět, pokud nesplňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- věk ≥ 50 let a přirozená amenorea po dobu ≥ 1 rok (amenorea po protinádorové terapii nebo během kojení nevylučuje možnost otěhotnění pacientky)
- předčasné selhání vaječníků potvrzené gynekologem

- předchozí oboustranná adnexektomie nebo hysterektomie
- genotyp XY, Turnerův syndrom, ageneze dělohy.

Poradenství

U žen, které mohou otěhotnět, je lenalidomid kontraindikován, pokud nejsou splněna všechna následující kritéria:

- Žena si je vědoma očekávaného teratogenního rizika pro nenarozené dítě.
- Žena chápe nutnost účinné antikoncepce praktikované bez přerušení nejméně po dobu 4 týdnů před začátkem léčby, po celou dobu během ní a nejméně 4 týdny po jejím ukončení.
- I když má žena ve fertilním věku amenoreu, musí dodržovat všechna doporučení týkající se účinné antikoncepce.
- Žena musí být schopna dodržovat účinná antikoncepční opatření.
- Žena je informována a je si vědoma potenciálních následků těhotenství a nutnosti rychle informovat lékaře, pokud hrozí riziko těhotenství.
- Žena chápe nutnost zahájení léčby jakmile je po negativním těhotenském testu lenalidomid vydán.
- Žena chápe nutnost a je ochotna absolvovat těhotenské testy nejméně každé 4 týdny, kromě případů potvrzené sterilizace podvazem vejcovodů.
- Žena potvrdí, že si je vědoma rizik a nutných bezpečnostních opatření spojených s užíváním lenalidomidu.

U mužů užívajících lenalidomid farmakokinetická data ukázala, že lenalidomid je během léčby přítomen ve spermatu v extrémně malých množstvích a u zdravých dobrovolníků je 3 dny po ukončení užívání látky ve spermatu nedetekovatelný (viz bod 5.2). Z preventivních důvodů, a s ohledem na zvláštní populace s prodlouženou dobou eliminace, např. s poruchou funkce ledvin, musí všichni muži užívající lenalidomid splňovat následující podmínky:

- Být si vědomi očekávaného teratogenního rizika při pohlavním styku s těhotnou ženou nebo se ženou, která může otěhotnět.
- Chápat nutnost používání kondomu, pokud mají pohlavní styk s těhotnou ženou nebo se ženou, která může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případech, kdy muž podstoupil vazektomii), během léčby a po dobu nejméně 7 dní po přerušení a/nebo ukončení léčby.
- Být si vědomi, že je nutné okamžitě informovat ošetřujícího lékaře, pokud jejich partnerka otěhotní v období, kdy užívají lenalidomid, nebo krátce poté, co přestanou užívat lenalidomid, a že se doporučuje vyšetření partnerky u lékaře se specializací nebo zkušenostmi v teratologii ke zhodnocení a dalšímu doporučení.

Předepisující lékař musí u žen, které mohou otěhotnět, zajistit, že:

- Pacientka dodržuje podmínky Programu prevence početí (PPP) a potvrdila, že příslušné problematice dostatečně rozumí.
- Pacientka potvrdí výše uvedené podmínky.

Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat nejméně jednu účinnou metodu antikoncepce nejméně po dobu 4 týdnů před léčbou, během ní a nejméně 4 týdny po léčbě lenalidomidem, a také po dobu případného přerušení léčby, pokud se nezavážou k absolutní a trvalé sexuální abstinenci, kterou musí každý měsíc potvrdit. Pokud pacientka nepoužívá účinnou antikoncepci, musí být odkázána ke specializovanému lékaři, který jí s výběrem antikoncepční metody poradí, aby antikoncepce mohla být nasazena.

Vhodné metody antikoncepce například jsou:

- implantát
- nitroděložní tělísko uvolňující levonorgestrel
- postupně se uvolňující depozit medroxyprogesteron-acetátu
- sterilizace podvazem vejcovodů
- pohlavní styk pouze s mužem po vazektomii; vazektomie musí být potvrzena dvěma

- negativními testy spermatu
- antikoncepční tablety inhibující ovulaci obsahující pouze progesteron (tj. desogestrel)

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilní tromboembolie u pacientek s mnohočetným myelomem užívajících lenalidomid v rámci kombinované terapie a v menší míře u pacientek s mnohočetným myelomem, myelodysplastickým syndromem a lymfomem z pláštěvých buněk užívajících lenalidomid v monoterapii se kombinovaná perorální antikoncepce nedoporučuje (viz také bod 4.5). Pokud pacientka v současnosti užívá kombinovanou perorální antikoncepci, je třeba přejít na některou z účinných antikoncepčních metod uvedených výše. Riziko žilní tromboembolie trvá po dobu 4–6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce. Účinnost steroidních antikoncepčních přípravků může být během souběžného podávání dexamethasonu snížena (viz bod 4.5).

Implantáty a nitroděložní tělíska uvolňující levonorgestrel jsou spojeny se zvýšeným rizikem infekce v době zavedení a nepravidelného vaginálního krvácení. Je třeba zvážit profylaktické podávání antibiotik, zvláště u pacientek s neutropenií.

Nitroděložní tělíska uvolňující měď se obecně nedoporučují vzhledem k potenciálnímu riziku infekce v době zavedení a nadměrné ztrátě menstruační krve, která může způsobit komplikace u pacientek s neutropenií nebo trombocytopenií.

Těhotenské testy

V souladu s místní praxí je třeba zajistit provádění těhotenských testů s minimální citlivostí 25 mIU/ml pod dohledem lékaře u žen, které mohou otěhotnět, jak je uvedeno níže. Tento požadavek se týká i žen ve fertilním věku, které praktikují absolutní a trvalou sexuální abstinenci. Je ideální, aby byl ve stejný den proveden těhotenský test a lék předepsán i vydán. Vydání lenalidomidu ženám které, mohou otěhotnět, se má provést během 7 dnů od předepsání.

Před začátkem léčby

Těhotenský test pod lékařským dohledem je třeba provést při návštěvě lékaře, kdy je lenalidomid předepsán, nebo během 3 dnů předcházejících návštěvě u předepisujícího lékaře, pokud pacientka používá účinnou antikoncepci po dobu alespoň 4 týdnů. Test má zajistit, že pacientka není při zahájení léčby lenalidomidem těhotná.

Konec léčby a následné kontroly

Těhotenský test pod lékařským dohledem musí být opakován nejméně každé 4 týdny, včetně nejméně 4 týdnů po ukončení léčby, kromě případů potvrzené sterilizace podvazem vejcovodů. Tyto testy je třeba provést v den předepsání přípravku nebo během 3 dnů před návštěvou předepisujícího lékaře.

Další opatření

Pacienti musí být poučeni, aby nikdy tento léčivý přípravek nedávali jiným osobám a aby nepoužité tobolky vrátili na konci léčby do lékárny, za účelem bezpečné likvidace.

Pacienti nesmí darovat krev, sperma nebo spermie během terapie (včetně období přerušování podávání dávky) a po dobu nejméně 7 dnů po vysazení lenalidomidu.

Zdravotníci pracovníci a ošetřovatelé mají při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Ženy, které jsou těhotné, nebo mohou být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat (viz bod 6.6).

Edukační materiály, omezení týkající se předepisování a výdeje

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne zdravotnickým pracovníkům edukační materiály, které mají pomoci zabránit expozici lenalidomidu u plodu. Materiály obsahují varování před očekávanými teratogenními účinky lenalidomidu, rady ohledně antikoncepce před začátkem léčby a informaci o nutnosti provádění těhotenských testů. Předepisující lékař musí informovat pacienta o očekávaném teratogenním riziku a přísných antikoncepčních opatřeních uvedených v Programu prevence početí a

poskytnout pacientům příslušnou edukační brožuru pacienta, kartu pacienta a/nebo obdobný nástroj v souladu s tím, jak je dohodnuto s příslušnou národní lékovou agenturou. Ve spolupráci s příslušnou národní lékovou agenturou je zaveden systém kontrolovaného přístupu, který zahrnuje použití karty pacienta a/nebo obdobného nástroje ke kontrole předepisování a/nebo výdeje a shromažďování informací vztahujících se k indikaci za účelem monitorování použití mimo schválenou indikaci na území daného státu. V ideálním případě se má těhotenský test, vydání lékařského předpisu a výdej léku uskutečnit v jeden den. Vydání lenalidomidu ženám, které mohou otěhotnět, je třeba provést do 7 dnů od předpisu, v návaznosti na negativní výsledek těhotenského testu provedeného pod lékařským dohledem. Ženám, které mohou otěhotnět, může být přípravek předepsán na maximální dobu 4 týdnů léčby v souladu se schváleným režimem dávkování pro danou indikaci (viz bod 4.2) a všem ostatním pacientům na maximální dobu 12 týdnů léčby.

Jiná zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infarkt myokardu

Infarkt myokardu byl hlášen u pacientů užívajících lenalidomid, zejména u pacientů se známými rizikovými faktory a v průběhu prvních 12 měsíců při použití v kombinaci s dexamethasonem. Pacienti se známými rizikovými faktory - včetně dříve prodělané trombózy - mají být důkladně sledováni a mají být zajištěna opatření k minimalizaci všech modifikovatelných rizikových faktorů (např. kouření, hypertenze, hyperlipidemie).

Žilní a arteriální tromboembolické příhody

U pacientů s mnohočetným myelomem, myelodysplastickým syndromem a lymfomem z plášťových buněk je léčba kombinací lenalidomidu s dexamethasonem spojena se zvýšeným rizikem žilní tromboembolie (především hluboké žilní trombózy a plicní embolie). Riziko žilní tromboembolie bylo zaznamenáno v menší míře u lenalidomidu v kombinované terapii s melfalanem a prednisonem.

U pacientů s mnohočetným myelomem, myelodysplastickým syndromem a lymfomem z plášťových buněk byla monoterapie lenalidomidem spojena s nižším rizikem žilní tromboembolie (především hluboké žilní trombózy a plicní embolie) než u pacientů s mnohočetným myelomem léčených lenalidomidem v kombinované terapii (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů s mnohočetným myelomem je léčba kombinací lenalidomidu s dexamethasonem spojena se zvýšeným rizikem arteriální tromboembolie (především infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody) a byla zaznamenána v menší míře u lenalidomidu v kombinované terapii s melfalanem a prednisonem. Riziko arteriální tromboembolie je nižší u pacientů s mnohočetným myelomem léčených monoterapií lenalidomidem než u pacientů s mnohočetným myelomem léčených lenalidomidem v kombinované terapii.

Pacienti se známými rizikovými faktory tromboembolie – včetně dříve prodělané trombózy – mají tedy být důkladně sledováni. Mají být zajištěna opatření k minimalizaci všech modifikovatelných rizikových faktorů (např. kouření, hypertenze, hyperlipidemie). Současné podávání přípravků podporujících erytropoezu nebo předchozí tromboembolické příhody v anamnéze mohou u těchto pacientů také zvýšit riziko trombózy. Léčivé přípravky podporující erytropoezu nebo jiné přípravky, které mohou zvýšit riziko trombózy (například hormonální substituční terapie), je proto třeba používat u pacientů s mnohočetným myelomem užívajících lenalidomid s dexamethasonem se zvýšenou opatrností. Při koncentraci hemoglobinu vyšší než 12 g/dl má být používání přípravků podporujících erytropoezu přerušeno.

Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možné známky a příznaky tromboembolie. Je třeba poučit pacienty, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou příznaky jako dušnost, bolest na hrudi a otok horních nebo dolních končetin. Doporučuje se profylaktické podávání antitrombotik a to zvláště u pacientů s dalšími rizikovými faktory trombózy. O profylaktickém nasazení antitrombotik má být rozhodnuto po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů u jednotlivých pacientů.

Pokud se u pacienta vyskytne jakákoli tromboembolická příhoda, musí být léčba přerušena a musí být

zahájena standardní antikoagulační terapií. Poté, co je pacient antikoagulační léčbou stabilizován a veškeré komplikace tromboembolické příhody jsou zvládnuty, může být léčba lenalidomidem opět zahájena v původním dávkování, na základě vyhodnocení přínosu a rizika. V průběhu léčby lenalidomidem má pacient pokračovat v antikoagulační terapii.

Plicní hypertenze

U pacientů léčených lenalidomidem byly hlášeny případy plicní hypertenze, z nichž některé byly fatální. Před zahájením léčby lenalidomidem a v jejím průběhu je nutné vyhodnotit stav pacienta z hlediska výskytu známek a příznaků základního kardiopulmonálního onemocnění.

Neutropenie a trombocytopenie

Hlavními dávkou limitujícími toxicitami lenalidomidu jsou neutropenie a trombocytopenie. Před léčbou je třeba stanovit krevní obraz, včetně počtu leukocytů a diferenciálního počtu, počtu trombocytů, množství hemoglobinu a hematokritu. Tyto testy je třeba opakovat jednou týdně prvních 8 týdnů léčby lenalidomidem, a později jednou měsíčně, kvůli sledování cytopenií. U pacientů s lymfomem z plášťových buněk má být monitorovací schéma každé 2 týdny v cyklech 3 a 4 a poté na začátku každého cyklu. U pacientů s folikulárním lymfomem má být režim sledování každý týden během prvních 3 týdnů 1. cyklu (28 dní), každé dva týdny během 2. až 4. cyklu a poté na začátku každého cyklu. Může být nutné přerušit podávání a/nebo snížit dávku (viz bod 4.2).

V případě neutropenie má lékař zvážit použití růstových faktorů k léčbě pacienta. Pacienty je třeba poučit, aby bezodkladně hlásili případy výskytu febrilií. Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možné známky a příznaky krvácení, včetně petechií a epistaxe, zvláště u pacientů, kterým se souběžně podává medikace, která je schopna vyvolat krvácení (viz bod 4.8 Hemoragické poruchy).

Při souběžném podávání lenalidomidu s jinými myelosupresivními přípravky je třeba postupovat s opatrností.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří podstoupili ASCT, léčení udržovací dávkou lenalidomidu

Mezi nežádoucí účinky ve studii CALGB 100104 patřily příhody následující po podání vysoké dávky melfalanu a ASCT (HDM/ASCT), jakož i příhody z období udržovací léčby. Druhá analýza odhalila případy, k nimž došlo po zahájení udržovací léčby. Ve studii IFM 2005-02 byly nežádoucí účinky pouze v období udržovací léčby.

Ve 2 studiích hodnotících užívání udržovací dávky lenalidomidu u pacientů s NDMM, kteří podstoupili ASCT, byla ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu celkově zaznamenána neutropenie 4. stupně s vyšší četností v porovnání s placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 16,4 % vs. 0,7 % ve studii IFM 2005-02). Nežádoucí účinky související s léčbou v podobě neutropenie, které vedly k ukončení léčby lenalidomidem, byly hlášeny u 2,2 % pacientů ve studii CALGB 100104 a 2,4 % pacientů ve studii IFM 2005-02. V obou studiích byla febrilní neutropenie 4. stupně hlášena s obdobnou četností ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu v porovnání se skupinami léčenými placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 0,3 % vs. 0 % ve studii IFM 2005-02). Pacienty je třeba poučit, aby bezodkladně hlásili případy výskytu febrilií, může být potřebné přerušit léčbu a/nebo snížení dávky (viz bod 4.2).

Ve studiích hodnotících udržovací dávku lenalidomidu u pacientů s NDMM, kteří podstoupili ASCT, byla trombocytopenie 3. a 4. stupně hlášena s vyšší četností ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu v porovnání se skupinami léčenými placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 13,0 % vs. 2,9 % ve studii IFM 2005-02). Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možné známky a příznaky krvácení, včetně petechií a epistaxe, zvláště u pacientů, kterým se souběžně podává medikace, která je schopna vyvolat krvácení (viz bod 4.8 Hemoragické poruchy).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Ve studii SWOG S0777 byla ve skupině léčené lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a

dexamethasonem (RVd) pozorována neutropenie 4. stupně méně často než v kontrolní skupině Rd (2,7 % oproti 5,9 %). Febrilní neutropenie 4. stupně byla hlášena ve skupině RVd i Rd s obdobnou četností (0,0 % oproti 0,4 %). Pacienti musí být poučeni, aby bezodkladně hlásili výskyt febrilních epizod; může být nutné přerušení léčby a/nebo snížení dávky (viz bod 4.2).

Trombocytopenie 3. nebo 4. stupně byla pozorována s vyšší četností ve skupině RVd ve srovnání s kontrolní skupinou Rd (17,2 % oproti 9,4 %).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s nízkou dávkou dexamethasonu

Ve skupině léčené lenalidomidem v kombinaci s dexamethasonem byla zaznamenána neutropenie 4. stupně v menší míře než v kontrolní skupině (8,5 % u Rd [kontinuální léčba] a Rd18 [léčba po dobu 18 čtyřtýdenních cyklů] v porovnání s 15 % ve skupině melfalan/prednison/thalidomid, viz bod 4.8). Epizody febrilní neutropenie 4. stupně byly konzistentní s kontrolní skupinou (0,6 % v Rd a Rd18 pacienti léčení kombinací lenalidomid/dexamethason v porovnání s 0,7 % ve skupině melfalan/prednison/thalidomid, viz bod 4.8).

Trombocytopenie 3.a 4. stupně byla hlášena v menším rozsahu u skupin Rd a Rd18 než v kontrolní skupině (8,1 % vs 11,1 %, v uvedeném pořadí).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Kombinace lenalidomidu s melfalanem a prednisonem v klinických studiích u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem neutropenie 4. stupně (34,1 % u skupiny melfalanu, prednisonu and lenalidomidu, následované lenalidomidem [MPR+R] a pacientů léčených melfalanem, prednisonem a lenalidomidem, následovaným placebem [MPR+p] v porovnání se 7,8 % u pacientů MPp+p; viz bod 4.8). Nepravidelně byly pozorovány epizody febrilní neutropenie 4. stupně (1,7 % u pacientů léčených MPR+R/MPR+p v porovnání s 0,0 % u pacientů léčených MPp+p; viz bod 4.8).

Kombinace lenalidomidu s melfalanem a prednisonem u pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem trombocytopenie 3. a 4. stupně (40,4 % u pacientů léčených MPR+R/MPR+p, v porovnání s 13,7 % u pacientů léčených MPp+p; viz bod 4.8).

Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou předchozí terapií

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem s alespoň jednou předchozí terapií je spojena s vyšším výskytem neutropenie 4. stupně (5,1 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem, v porovnání s 0,6 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason; viz bod 4.8). Občas byly pozorovány případy febrilní neutropenie 4. stupně (0,6 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem oproti 0,0 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason; viz bod 4.8).

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem trombocytopenie 3. a 4. stupně (9,9 % a 1,4 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem v uvedeném pořadí, v porovnání s 2,3 % a 0,0 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason; viz bod 4.8).

Myelodysplastický syndrom

Léčba lenalidomidem u pacientů s myelodysplastickým syndromem je spojena s vyšším výskytem neutropenie a trombocytopenie 3. a 4. stupně ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (viz bod 4.8).

Lymfom z pláštěvých buněk

Léčba lenalidomidem u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk je spojena s vyšším výskytem neutropenie 3. a 4. stupně ve srovnání s pacienty v kontrolním rameni (viz bod 4.8).

Folikulární lymfom

Kombinace lenalidomidu s rituximabem je u pacientů s folikulárním lymfomem spojena s vyšším

výskytem neutropenie 3. a 4. stupně v porovnání s pacienty z ramene užívajícího placebo/rituximab. Febrilní neutropenie a trombocytopenie 3. nebo 4. stupně byly častěji pozorovány v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem (viz bod 4.8).

Poruchy činnosti štítné žlázy

Byly hlášeny případy hypotyreózy a hypertyreózy. Před začátkem léčby se doporučuje optimalizovat kontrolu komorbidních onemocnění ovlivňujících funkce štítné žlázy. Doporučuje se počáteční a průběžné sledování funkce štítné žlázy.

Periferní neuropatie

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu, o němž je známo, že způsobuje těžkou periferní neuropatii. V souvislosti s užíváním lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem nebo melfalanem a prednisonem nebo s monoterapií lenalidomidem nebo s dlouhodobým užíváním lenalidomidu k léčbě nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu nedošlo ke zvýšení výskytu periferní neuropatie.

Lenalidomid v kombinaci s intravenózně podávaným bortezomibem a dexamethasonem je u pacientů s mnohočetným myelomem spojován s vyšší četností periferní neuropatie. Četnost byla nižší, pokud byl bortezomib podán subkutánně. Další informace viz bod 4.8 a SmPC bortezomibu.

Reakce vzplanutí tumoru a syndrom nádorového rozpadu

Lenalidomid má cytostatickou aktivitu, proto se mohou objevit komplikace syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Byly hlášeny případy TLS a reakce vzplanutí tumoru (tumour flare reaction, TFR) včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Riziko vzniku TLS a TFR je u pacientů s vysokou nádorovou zátěží před započatím léčby. K zahájení léčby lenalidomidem u těchto pacientů se má přistupovat s opatrností. Tyto pacienty je třeba pozorně sledovat, zejména během prvního cyklu léčby nebo při zvyšování dávky, a přijmout příslušná opatření.

Lymfom z pláštěvých buněk

Doporučuje se pečlivé monitorování a hodnocení TFR. U pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk s vysokým indexem MIPI (mezinárodní prognostický index pro lymfom z pláštěvých buněk) při stanovení diagnózy nebo se zasaženými lymfatickými uzlinami (bulky disease) (alespoň jedna léze s nejdelším průměrem ≥ 7 cm) na počátku může být riziko TFR. Reakce vzplanutí nádoru může napodobovat progresi onemocnění (PD). Pacienti ve studiích MCL-002 a MCL-001, u kterých došlo k TFR stupně 1 a 2, byli za účelem léčby symptomů TFR léčeni kortikosteroidy, NSAID a/nebo opioidními analgetiky. Rozhodnutí o přijetí terapeutických opatření pro TFR má být učiněno po pečlivém klinickém zhodnocení jednotlivého pacienta (viz body 4.2 a 4.8).

Folikulární lymfom

Doporučuje se pečlivé sledování a hodnocení z důvodu rizika výskytu TFR. Vzplanutí tumoru může napodobovat progresi onemocnění. Pacienti, kteří prodělali TFR 1. a 2. stupně, byli léčeni kortikosteroidy, NSAID a/nebo opioidními analgetiky ke zmírnění symptomů TFR. K terapeutickým opatřením TFR se má přistoupit po pečlivém zhodnocení klinického stavu každého jednotlivého pacienta (viz body 4.2 a 4.8).

Doporučuje se pečlivé sledování a hodnocení z důvodu rizika výskytu TLS. Pacienti mají být dobře hydratováni a navíc k panelu biochemických vyšetření prováděných každý týden během prvního cyklu nebo déle, dle klinické indikace, jim má být podána profylaktická léčba TLS (viz body 4.2 a 4.8).

Nádorová zátěž

Lymfom z pláštěvých buněk

Lenalidomid se nedoporučuje k léčbě pacientů s vysokou nádorovou zátěží, pokud jsou k dispozici alternativní možnosti léčby.

Časná úmrtí

Ve studii MCL-002 došlo k celkově zjevnému nárůstu časných (do 20 týdnů) úmrtí. Pacienti s vysokou nádorovou zátěží na počátku léčby mají zvýšené riziko časného úmrtí, v rameni s lenalidomidem došlo k 16/81 (20 %) časným úmrtím a v kontrolní skupině k 2/28 (7 %) časným

úmrtím. Do 52 týdnů byly odpovídající údaje 32/81 (40 %) a 6/28 (21 %) (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky

Ve studii MCL-002 bylo během léčebného cyklu 1 vyraženo 11/81 (14 %) pacientů s vysokou nádorovou zátěží z léčby v rameni s lenalidomidem oproti 1/28 (4 %) v kontrolním rameni. Hlavním důvodem vysazení léčby u pacientů s vysokou nádorovou zátěží během léčebného cyklu 1 v rameni s lenalidomidem byly nežádoucí účinky, 7/11 (64 %).

Pacienti s vysokou nádorovou zátěží proto mají být pečlivě sledováni z hlediska nežádoucích účinků (viz bod 4.8), včetně známek reakce vzplanutí nádoru (TFR). Viz bod 4.2 týkající se úprav dávky pro TFR. Vysoká nádorová zátěž byla definována jako alespoň jedna léze o průměru ≥ 5 cm nebo 3 léze ≥ 3 cm.

Alergické reakce a závažné kožní reakce

U pacientů léčených lenalidomidem byly hlášeny případy alergických reakcí včetně angioedému, anafylaktické reakce a závažných kožních reakcí včetně SJS, TEN a DRESS (viz bod 4.8). Pacienti mají být předepisujícími lékaři informováni o známkách a příznacích těchto reakcí a mají být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich tyto příznaky objeví. Léčba lenalidomidem musí být ukončena při angioedému, anafylaktické reakci, exfoliativní nebo bulózní vyrážce, nebo je-li podezření na SJS, TEN nebo DRESS, a nesmí se v ní po ukončení léčby z těchto důvodů pokračovat. U jiných forem kožní reakce je třeba zvážit přerušení nebo vysazení lenalidomidu v závislosti na závažnosti. Pacienti, kteří měli předchozí alergické reakce během léčby thalidomidem, mají být pečlivě sledováni, protože v literatuře byla hlášena možná zkřížená reakce mezi lenalidomidem a thalidomidem. Pacienti s anamnézou závažné vyrážky spojené s léčbou thalidomidem nemají dostávat lenalidomid.

Další primární malignity

V klinických studiích u již dříve léčených pacientů s myelomem, kterým byl podáván lenalidomid/dexamethason, byl pozorován nárůst dalších primárních malignit (second primary malignancies, SPM) (3,98 na 100 pacientoroků) ve srovnání s kontrolními skupinami (1,38 na 100 pacientoroků). Neinvazivní SPM zahrnují bazocelulární nebo spinocelulární karcinom kůže (basal cell carcinoma - BCC a squamous cell carcinoma - SCC). Většina invazivních SPM byly solidní maligní tumory.

V klinických studiích pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, byl pozorován 4,9násobně zvýšený výskyt hematologických SPM (případy akutní myeloidní leukémie [AML], myelodysplastického syndromu [MDS]) u pacientů léčených lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem až do progresu (1,75 na 100 pacientoroků) v porovnání s melfalanem v kombinaci s prednisonem (0,36 na 100 pacientoroků).

U pacientů, kterým byl podáván lenalidomid (9 cyklů) v kombinaci s melfalanem a prednisonem bylo pozorováno 2,12násobné zvýšení výskytu SPM solidních tumorů (1,57 na 100 pacientoroků) ve srovnání s melfalanem v kombinaci s prednisonem (0,74 na 100 pacientoroků).

U pacientů, kterým byl podáván lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progresu nebo po dobu 18 měsíců nebyl výskyt hematologických SPM (0,16 na 100 pacientoroků) zvýšen v porovnání s thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem (0,79 na 100 pacientoroků).

U pacientů, kterým byl podáván lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progresu nebo po dobu 18 měsíců bylo zaznamenáno 1,3násobné zvýšení výskytu SPM solidních tumorů (1,58 na 100 pacientoroků) v porovnání s thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem (1,19 na 100 pacientoroků).

U pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kterým byl podáván lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem, byl výskyt hematologických SPM 0,00 – 0,16 na 100 pacientoroků a výskyt SPM solidních tumorů 0,21 – 1,04 na 100 pacientoroků.

Zvýšené riziko sekundárně primárních malignit spojených s lenalidomidem je relevantní také v

kontextu NDMM po transplantaci kmenových buněk. Přestože toto riziko není dosud plně popsáno, je třeba to mít na paměti při zvažování a používání přípravku lenalidomide u těchto pacientů.

Četnost výskytu hematologických malignit, nejvýznamněji AML, MDS a malignit B-buněk (včetně Hodgkinova lymfomu), byla 1,31 na 100 pacientoroků v ramenech užívajících lenalidomid a 0,58 na 100 pacientoroků v ramenech užívajících placebo (1,02 na 100 pacientoroků u pacientů vystavených lenalidomidu po ASCT a 0,60 na 100 pacientoroků u pacientů nevystavených lenalidomidu po ASCT). Četnost výskytu solidních nádorů SPM byla 1,36 na 100 pacientoroků pro skupiny užívající lenalidomid a 1,05 na 100 pacientoroků pro skupiny užívající placebo (1,26 na 100 pacientoroků u pacientů vystavených lenalidomidu po ASCT a 0,60 na 100 pacientoroků u pacientů nevystavených lenalidomidu po ASCT).

Před zahájením léčby lenalidomidem buď v kombinaci s melfalanem nebo okamžitě po podání vysoké dávky melfalanu a ASCT se musí vzít v úvahu riziko výskytu hematologických SPM. Lékař má pacienta pečlivě vyšetřit před léčbou a v jejím průběhu, za použití standardního screeningu na odhalení SPM a zahájit léčbu podle indikace.

Progrese do akutní myeloidní leukémie u MDS s nízkým a středním rizikem

Karyotyp

Základní proměnné včetně komplexní cytogenetiky jsou spojeny s progresí do AML u subjektů, které jsou závislé na transfuzi a mají abnormalitu Del (5q). V kombinované analýze dvou klinických studií s lenalidomidem u myelodysplastického syndromu s nízkým nebo středním-1 rizikem měli jedinci, kteří měli komplexní cytogenetiku, nejvyšší odhadované 2leté kumulativní riziko progrese do AML (38,6%). Odhadovaný dvouletý výskyt progrese do AML u pacientů s izolovanou abnormalitou Del (5q) byl 13,8 %, ve srovnání se 17,3 % u pacientů s Del (5q) a jednou další cytogenetickou abnormalitou.

V důsledku toho není znám poměr přínosů a rizik lenalidomidu, pokud je MDS spojen s Del (5q) a komplexní cytogenetikou.

TP53 status

Mutace TP53 je přítomna u 20 až 25% pacientů s nízkým rizikem MDS Del 5q a je spojena s vyšším rizikem progrese do akutní myeloidní leukémie (AML). V post-hoc analýze klinické studie s lenalidomidem u myelodysplastických syndromů s nízkým nebo středním-1 rizikem (MDS-004) byl odhadovaný dvouletý výskyt progrese do AML 27,5 % u pacientů s pozitivitou IHC-p53 (1% mezní hladina silného jaderného barvení pomocí imunohistochemického hodnocení proteinu p53 jako náhrady za stav mutace TP53) a 3,6 % u pacientů s negativitou IHC-p53 ($p = 0,0038$) (viz bod 4.8).

Progrese k dalším malignitám u lymfomu z plášťových buněk

U lymfomu z plášťových buněk jsou identifikována rizika AML, malignity B-buněk a nemelanomový karcinom kůže (NMSC).

Další primární malignity u folikulárního lymfomu

Ve studii s relabujícím/refrakterním iNHL, která zahrnovala pacienty s folikulárním lymfomem, nebylo ve skupině s lenalidomidem/rituximabem ve srovnání se skupinou s placebem/rituximabem zaznamenáno zvýšené riziko SPM. Hematologické SPM u AML se v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem vyskytly s frekvencí 0,29 na 100 pacientoroků ve srovnání s frekvencí 0,29 na 100 pacientoroků u pacientů užívajících placebo/rituximab. Incidence výskytu hematologických a solidních nádorových SPM v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem (s výjimkou nemelanomových nádorových onemocnění kůže) byla 0,87 na 100 pacientoroků ve srovnání s 1,17 na 100 pacientoroků u pacientů užívajících placebo/rituximab s mediánem sledování 30,59 měsíce (rozmezí 0,6 až 50,9 měsíce).

Identifikované riziko představují nemelanomové kožní nádory, přičemž zahrnují spinocelulární a bazocelulární karcinom.

Lékař musí pacienty sledovat z důvodu rozvoje SPM. Při zvažování léčby lenalidomidem je nutné vzít

v úvahu jak potenciální prospěch léčby lenalidomidem, tak riziko rozvoje SPM.

Poruchy funkce jater

U pacientů léčených lenalidomidem v rámci kombinované terapie byla hlášena selhání jater, včetně fatálních případů: akutní selhání jater, toxická hepatitida, cytolytická hepatitida, cholestatická hepatitida a smíšená cytolytická/cholestatická hepatitida. Mechanismy závažné, lékem vyvolané hepatotoxicity zůstávají neznámé, ačkoli v některých případech lze za rizikové faktory považovat preexistující virové onemocnění jater, zvýšenou výchozí hladinu jaterních enzymů a možná také léčbu antibiotiky.

Často byly hlášeny abnormální výsledky jaterních testů, které byly obvykle asymptomatické a po přerušení užívání reverzibilní. Jakmile se parametry vrátí na výchozí úroveň, je možné zvážit léčbu nižší dávkou.

Lenalidomid se vylučuje ledvinami. U pacientů s poruchou funkce ledvin je důležitá úprava dávky, aby se předešlo plazmatickým hladinám, které mohou zvyšovat riziko závažnějších hematologických nežádoucích účinků nebo hepatotoxicity. Doporučuje se sledovat jaterní funkce, především při souběžné virové jaterní infekci nebo v případě jejího výskytu v anamnéze, nebo při podávání lenalidomidu v kombinaci s léčivými přípravky, u nichž je známa souvislost s dysfunkcí jater.

Infekce s nebo bez neutropenie

Pacienti s mnohočetným myelomem jsou náchylní ke vzniku infekce včetně pneumonie. U lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byl zaznamenán vyšší výskyt infekcí než v kombinaci s MPT u pacientů s NDMM, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, a s udržovací léčbou lenalidomidem ve srovnání s placebem u pacientů, kteří podstoupili ASCT. V souvislosti s neutropenií byly zaznamenány infekce ≥ 3 . stupně u méně než třetiny pacientů. Pacienti se známými rizikovými faktory pro vznik infekcí musí být pečlivě monitorováni. Všichni pacienti musejí být poučeni, aby neodkladně vyhledali lékařskou péči při prvních známkách infekce (např. kašel, horečka atd.) a tím umožnili včasné řešení za účelem snížení závažnosti.

Virová reaktivace

U pacientů léčených lenalidomidem byly hlášeny případy virové reaktivace, včetně závažných případů reaktivace viru způsobujícího herpes zoster nebo viru hepatitidy typu B (hepatitis B virus, HBV).

Některé případy virové reaktivace měly fatální následky.

Některé případy reaktivace viru způsobujícího herpes zoster vedly k diseminovanému onemocnění herpes zoster, herpetické meningitidě nebo oční formě herpes zoster. Tyto případy vyžadovaly dočasné pozastavení nebo permanentní ukončení léčby lenalidomidem a adekvátní antivirovou léčbu.

Reaktivace HBV byla hlášena vzácně u pacientů léčených lenalidomidem, kteří byli dříve infikováni HBV. Některé z těchto případů progredovaly do akutního selhání jater, což vedlo k ukončení léčby lenalidomidem a adekvátní antivirové léčbě. Před zahájením léčby lenalidomidem se má určit stav HBV. U pacientů, jejichž vyšetření je pozitivní na infekci HBV, se doporučuje konzultace s odborníkem na léčbu hepatitidy B. Pokud se lenalidomid používá u pacientů, kteří byli dříve infikováni HBV, včetně pacientů, kteří jsou anti-HBc pozitivní, ale HBsAG negativní, je třeba dbát opatrnosti. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat kvůli výskytu známek a příznaků aktivní infekce HBV v průběhu terapie.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

S lenalidomidem byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) včetně fatálních případů. PML byla hlášena několik měsíců až několik let po zahájení léčby lenalidomidem. Případy byly obecně hlášeny u pacientů, kteří užívali současně dexamethason nebo byli dříve léčeni jinou imunosupresivní chemoterapií. Lékaři mají pacienty monitorovat v pravidelných intervalech a v diferenciální diagnóze mají zvažovat PML u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými příznaky a kognitivními či behaviorálními známkami nebo příznaky. Pacienti také mají být poučeni, aby o léčbě informovali své partnery a pečovatele, protože ti si mohou povšimnout příznaků, kterých

si pacient není vědom.

Vyhodnocení výskytu PML má být založeno na neurologickém vyšetření, magnetické rezonanci mozku a analýze cerebrospinální tekutiny na DNA viru JC (JCV) na základě polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo na základě biopsie mozku s testováním na virus JCV. Negativní výsledek vyšetření JCV PCR nevylučuje PML. Jestliže nelze stanovit jinou alternativní diagnózu, může být třeba provést další následné vyšetření a vyhodnocení.

Vznikne-li podezření na PML, další dávka musí být pozastavena, dokud nebude vyloučena PML. Jestliže se PML potvrdí, podávání lenalidomidu musí být trvale ukončeno.

Pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem

Vyšší výskyt intolerance (3. nebo 4. stupeň nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků, ukončení) byl zaznamenán u pacientů ve věku > 75 let, ISS stadia III, ECOG PS≤2 nebo Clcr<60 ml/min, pokud se lenalidomid podával v kombinaci. Pacienti musí být pečlivě vyšetřeni kvůli schopnosti tolerovat lenalidomid v kombinaci, s ohledem na věk, ISS stadia III, ECOG PS≤2 nebo Clcr<60 ml/min (viz body 4.2 a 4.8).

Katarakta

U pacientů léčených lenalidomidem v kombinaci s dexamethasonem byla s větší četností hlášena katarakta, zejména při používání v delším časovém období. Doporučuje se pravidelná kontrola zrakových schopností.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravky podporující erytropoezu nebo jiné přípravky, které mohou zvýšit riziko trombózy, například hormonální substituční terapie, mají být používány u pacientů s mnohočetným myelomem užívajících lenalidomid s dexamethasonem se zvýšenou opatrností (viz body 4.4 a 4.8).

Perorální antikoncepce

S perorální antikoncepcí nebyla provedena žádná studie interakcí. Lenalidomid není induktor enzymů. Ve studii in vitro s lidskými hepatocyty lenalidomid, testovaný v různých koncentracích, neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4/5. Z tohoto důvodu není pravděpodobné, že by docházelo k indukci vedoucí ke snížení účinnosti léčivých přípravků, včetně hormonální antikoncepce, pokud je lenalidomid podáván samostatně. Dexamethason je však známý jako slabý až středně silný induktor CYP3A4 a pravděpodobně ovlivňuje i jiné enzymy a transportéry. Nelze vyloučit snížení účinnosti perorální antikoncepce během léčby. Aby se zabránilo těhotenství musí být přijata účinná antikoncepční opatření (viz body 4.4 a 4.6).

Warfarin

Souběžné podávání opakovaných 10mg dávek lenalidomidu nemělo vliv na farmakokinetiku jednorázové dávky R- a S- warfarinu. Současné podání jednorázové dávky 25 mg warfarinu nemělo vliv na farmakokinetiku lenalidomidu. Není však známo, zda k interakci nedochází při klinickém použití (současná léčba dexamethasonem). Dexamethason je slabým až středně silným induktorem enzymů a jeho vliv na účinky warfarinu není znám. Během léčby se doporučuje pečlivě sledovat hladinu warfarinu.

Digoxin

Souběžné podávání s lenalidomidem v dávce 10 mg jednou denně zvýšilo plazmatickou expozici digoxinu (0,5 mg, jednorázová dávka) o 14 % s 90 % intervalem spolehlivosti [0,52 % – 28,2 %]. Není známo, zda tento účinek bude v klinické praxi (vyšší dávky lenalidomidu a současná léčba dexamethasonem) jiný. Během léčby lenalidomidem se proto doporučuje sledovat koncentraci digoxinu.

Statiny

Při podávání statinů s lenalidomidem existuje zvýšené riziko rhabdomyolýzy, které může být i aditivní povahy. Zvýšené klinické a laboratorní sledování je potřebné zejména během prvních týdnů léčby.

Dexamethason

Souběžné podání jedné nebo více dávek dexamethasonu (40 mg jednou denně) nemá klinicky významný účinek na farmakokinetiku opakovaných dávek lenalidomidu (25 mg jednou denně).

Interakce s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)

In vitro je lenalidomid substrátem P-gp, není však inhibitorem P-gp. Současné podávání opakovaných dávek silného inhibitoru P-gp chinidinu (600 mg, dvakrát denně) nebo středně silného inhibitoru Pgp/substrátu P-gp temsirolimu (25 mg) nemá klinicky významný účinek na farmakokinetiku lenalidomidu (25 mg). Současné podávání lenalidomidu nemění farmakokinetiku temsirolimu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k teratogennímu potenciálu musí být lenalidomid předepisován za podmínek Programu prevence početí (PPP) (viz bod 4.4), pokud není spolehlivý důkaz o tom, že u pacientky je možnost otěhotnění vyloučena.

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud žena léčená lenalidomidem otěhotní, léčba musí být zastavena a pacientka předána odborníkovi na teratologii, aby posoudil riziko a poskytl doporučení. Pokud otěhotní partnerka pacienta užívajícího lenalidomid, doporučuje se ji předat odborníkovi na teratologii, aby posoudil riziko a poskytl doporučení.

Lenalidomid je během léčby přítomen ve spermatu v extrémně malých množstvích a u zdravých dobrovolníků je 3 dny po ukončení užívání látky ve spermatu nedetekovatelný (viz bod 5.2). Z preventivních důvodů, a s ohledem na zvláštní populace s prodlouženou dobou eliminace, např. s poruchou funkce ledvin, musí všichni mužští pacienti užívající lenalidomid používat kondom po celou dobu léčby, během jejího přerušení a 1 týden po ukončení léčby, pokud je jejich partnerka těhotná nebo pokud u ní nelze možnost otěhotnění vyloučit a nepoužívá žádnou antikoncepci.

Těhotenství

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá léčivá látka teratogenní pro člověka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady.

Lenalidomid způsoboval u opic malformace podobné malformacím popsáným u thalidomidu (viz bod 5.3). Proto se u člověka očekávají teratogenní účinky lenalidomidu a lenalidomid je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se lenalidomid vylučuje do mateřského mléka. Kojení se proto během léčby lenalidomidem má přerušit.

Fertilita

Studie fertility u potkanů, kterým byly podávány dávky lenalidomidu až 500 mg/kg (přibližně 200- až 500násobek dávek pro člověka, 25 mg a 10 mg v uvedeném pořadí, dle plochy povrchu těla), nevykázaly žádné nežádoucí účinky na fertilitu ani na parentální toxicitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lenalidomid má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při užívání lenalidomidu byla hlášena závrať, únava, somnolence, vertigo a rozmazané vidění. Proto se doporučuje při řízení vozidel nebo obsluze strojů opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří podstoupili ASCT, léčení udržovací dávkou lenalidomidu

Ke zjištění nežádoucích účinků ve studii CALGB 100104 byl použit konzervativní přístup. Mezi nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 patřily příhody následující po léčbě HDM/ASCT, jakož i příhody z období udržovací léčby. Druhá analýza, která odhalila příhody, k nimž došlo po zahájení udržovací léčby, naznačuje, že četnosti uvedené v tabulce 1 mohou být vyšší než četnosti skutečně pozorované v průběhu období udržovací léčby. Ve studii IFM 2005-02 byly nežádoucí účinky pouze v období udržovací léčby.

Závažné nežádoucí účinky pozorované v rameni užívající udržovací dávku lenalidomidu častěji ($\geq 5\%$) než v rameni s placebem byly:

- pneumonie (10,6 %, kombinovaný termín) ve studii IFM 2005-02
- infekce plic (9,4 % [9,4 % po zahájení udržovací léčby]) ve studii CALGB 100104

Nežádoucí účinky častěji pozorované u pacientů užívajících udržovací dávku lenalidomidu než placebo ve studii IFM 2005-02 byly neutropenie (60,8 %), bronchitida (47,4 %), průjem (38,9 %), nazofaryngitida (34,8 %), svalové spazmy (33,4 %), leukopenie (31,7 %), astenie (29,7 %), kašel (27,3 %), trombocytopenie (23,5 %), gastroenteritida (22,5 %) a pyrexie (20,5 %).

Nežádoucí účinky častěji pozorované u pacientů užívajících udržovací dávku lenalidomidu než placebo ve studii CALGB 100104 byly neutropenie (79,0 % [71,9 % po zahájení udržovací léčby]), trombocytopenie (72,3 % [61,6 %]), průjem (54,5 % [46,4 %]), vyrážka (31,7 % [25,0 %]), infekce horních cest dýchacích (26,8 % [26,8 %]), únava (22,8 % [17,9 %]), leukopenie (22,8 % [18,8 %]) a anémie (21,0 % [13,8 %]).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Závažné nežádoucí účinky pozorované ve studii SWOG S0777 častěji ($\geq 5\%$) u lenalidomidu v kombinaci s intravenózně podaným bortezomibem a dexamethasonem než u lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byly:

- hypotenze (6,5 %), infekce plic (5,7 %), dehydratace (5,0 %)

Nežádoucí účinky pozorované častěji u lenalidomidu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem než u lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byly: únava (73,7 %), periferní neuropatie (71,8 %), trombocytopenie (57,6 %), zácpa (56,1 %), hypokalcemie (50,0 %).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s nízkou dávkou dexamethasonu

Závažné nežádoucí účinky pozorované u lenalidomidu v kombinaci s nízkou dávkou dexamethasonu (Rd a Rd18) častěji ($\geq 5\%$) než s melfalanem, prednisonem a thalidomidem (MPT) byly:

- pneumonie (9,8 %)
- renální selhání (včetně akutního) (6,3 %)

Nežádoucí účinky pozorované častěji s Rd nebo Rd18 než s MPT byly: průjem (45,5 %), únava (32,8 %), bolest zad (32,0 %), astenie (28,2 %), insomnie (27,6 %), vyrážka (24,3 %), snížená chuť k jídlu (23,1 %), kašel (22,7 %), pyrexie (21,4 %) a svalové spazmy (20,5 %).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Závažné nežádoucí účinky pozorované častěji ($\geq 5\%$) s melfalanem, prednisonem a lenalidomidem následované udržovací dávkou lenalidomidu (MPR+R) nebo s melfalanem, prednisonem a lenalidomidem následované placebem (MPR+p) než s melfalanem, prednisonem a placebem následované placebem (MPp+p) byly:

- febrilní neutropenie (6,0 %)
- anémie (5,3 %)

Nežádoucí účinky pozorované častěji s MPR+R nebo MPR+ p než s MPp+p byly: neutropenie (83,3 %), anémie (70,7 %), trombocytopenie (70,0 %), leukopenie (38,8 %), zácpa (34,0 %), průjem (33,3 %), vyrážka (28,9 %), pyrexie (27,0 %), periferní edém (25,0 %), kašel (24,0 %), snížená chuť k jídlu (23,7 %) a astenie (22,0 %).

Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou předchozí terapií

Ve dvou placebem kontrolovaných studiích fáze III byla 353 pacientům s mnohočetným myelomem podávána kombinace lenalidomid/dexamethason a 351 pacientům kombinace placebo/dexamethason.

Nejzávažnější nežádoucí účinky pozorované častěji u kombinace lenalidomidu/dexamethasonu než u kombinace placeba/dexamethasonu byly:

- žilní tromboembolie (hluboká žilní trombóza a plicní embolie (viz bod 4.4)
- neutropenie 4.stupně (viz bod 4.4).

Pozorované nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji u lenalidomidu a dexamethasonu než u placeba s dexamethasonem v souhrnných klinických studiích mnohočetného myelomu (MM-009 a MM-010), byly únava (43,9 %), neutropenie (42,2 %), zácpa (40,5 %), průjem (38,5 %), svalové spasmy (33,4 %), anémie (31,4 %), trombocytopenie (21,5 %) a vyrážka (21,2 %).

Myelodysplastický syndrom

Celkový bezpečnostní profil lenalidomidu u pacientů s myelodysplastickými syndromy je založen na údajích od celkem 286 pacientů z jedné studie fáze 2 a jedné studie fáze 3 (viz bod 5.1). Ve fázi 2 bylo všech 148 pacientů léčeno lenalidomidem. Ve studii fáze 3 bylo během dvojité zaslepené fáze studie 69 pacientů užívajících lenalidomid 5 mg, 69 pacientů užívajících lenalidomid 10 mg a 67 pacientů užívajících placebo.

Většina nežádoucích účinků se objevovala během prvních 16 týdnů léčby lenalidomidem. Mezi závažné nežádoucí účinky patří:

- venózní tromboembolismus (hluboká žilní trombóza, plicní embolie) (viz bod 4.4)
- neutropenie stupně 3 nebo 4, febrilní neutropenie a trombocytopenie stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky, které se ve studii fáze 3 vyskytly častěji v rameni s lenalidomidem ve srovnání s kontrolním ramenem, byly neutropenie (76,8%), trombocytopenie (46,4%), průjem (34,8%), zácpa (19,6%), nauzea (19,6%), pruritus (25,4%), vyrážka (18,1%), únava (18,1%) a svalové spasmy (16,7%).

Lymfom z plášťových buněk

Celkový bezpečnostní profil lenalidomidu u pacientů s lymfomem z plášťových buněk vychází z údajů od 254 pacientů z randomizované, kontrolované studie fáze 2 MCL-002 (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky z podpůrné studie MCL-001 byly navíc zahrnuty do tabulky 3.

Závažné nežádoucí účinky pozorované častěji ve studii MCL-002 (s rozdílem nejméně 2 procentní body) v rameni s lenalidomidem ve srovnání s kontrolním ramenem byly:

- neutropenie (3,6 %)
- plicní embolie (3,6 %)
- průjem (3,6 %)

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky, které se ve studii MCL-002 vyskytovaly častěji v rameni s lenalidomidem, byly neutropenie (50,9 %), anémie (28,7 %), průjem (22,8 %), únava (21,0 %), zácpa (17,4 %), pyrexie (16,8 %) a vyrážka (včetně alergické dermatitidy) (16,2 %).

Ve studii MCL-002 došlo k celkově zjevnému nárůstu časných (do 20 týdnů) úmrtí. Pacienti s vysokou výchozí nádorovou zátěží jsou vystaveni zvýšenému riziku časného úmrtí, 16/81 (20 %) časných úmrtí v rameni s lenalidomidem a 2/28 (7 %) časných úmrtí v kontrolním rameni. Do 52 týdnů byly odpovídající údaje 32/81 (39,5 %) a 6/28 (21 %) (viz bod 5.1).

Během léčebného cyklu 1 bylo 11/81 (14 %) pacientů s vysokou nádorovou zátěží vyřazeno z léčby v rameni s lenalidomidem oproti 1/28 (4 %) v kontrolní skupině. Hlavním důvodem vysazení léčby u pacientů s vysokou nádorovou zátěží během léčebného cyklu 1 v rameni s lenalidomidem byly nežádoucí účinky, 7/11 (64 %). Vysoká nádorová zátěž byla definována jako alespoň jedna léze o průměru ≥ 5 cm nebo 3 léze ≥ 3 cm.

Folikulární lymfom

Celkový bezpečnostní profil lenalidomidu v kombinaci s rituximabem u pacientů s dříve léčeným folikulárním lymfomem vychází z údajů od 294 pacientů z randomizované, kontrolované studie fáze 3 NHL-007. Nežádoucí účinky z podpůrné studie NHL-008 byly zařazeny do tabulky 5.

Závažné nežádoucí účinky pozorované ve studii NHL-007 nejčastěji (s rozdílem nejméně 1 procentního bodu) v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s ramenem užívajícím placebo/rituximab byly:

- febrilní neutropenie (2,7%)
- plicní embolie (2,7%)
- pneumonie (2,7%)

Nežádoucí účinky pozorované ve studii NHL-007 častěji v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s ramenem užívajícím placebo/rituximab (s nejméně o 2 % vyšší frekvencí mezi rameny) byly: neutropenie (58,2 %), průjem (30,8 %), leukopenie (28,8 %), zácpa (21,9 %), kašel (21,9 %) a únava (21,9 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených lenalidomidem jsou uvedeny níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky byly v níže uvedené tabulce zařazeny do příslušné kategorie podle nejvyšší četnosti pozorované v kterékoliv z hlavních klinických studií.

Souhrn pro monoterapii u MM v tabulce

Následující tabulka vychází z údajů získaných ze studií NDMM u pacientů, kteří podstoupili ASCT, léčených udržovací dávkou lenalidomidu. Údaje nebyly upraveny podle delší doby trvání léčby v ramenech s léčbou zahrnující lenalidomid, které pokračovaly až do progresu onemocnění, v porovnání s rameny s placebem v pivotních studiích mnohočetného myelomu (viz bod 5.1).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích u pacientů s mnohočetným myelomem léčených udržovací dávkou lenalidomidu

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky / Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4 / Frekvence
--	---	--

Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> Pneumonie^{◊, a}, infekce horních cest dýchacích, neutropenická infekce, bronchitida[◊], chřipka[◊], gastroenteritida[◊], sinusitida, nazofaryngitida, rinitida <u>Časté</u> Infekce[◊], infekce močových cest^{◊, *}, infekce dolních cest dýchacích, infekce plic[◊]	<u>Velmi časté</u> Pneumonie^{◊, a}, neutropenická infekce <u>Časté</u> Seps^{◊, b}, bakterémie, infekce plic[◊], bakteriální infekce dolních cest dýchacích, bronchitida[◊], chřipka[◊], gastroenteritida[◊], Herpes zoster[◊], infekce[◊]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Časté</u> Myelodysplastický syndrom^{◊, *}	
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Neutropenie^{^, ◊}, febrilní neutropenie^{^, ◊}, trombocytopenie^{^, ◊}, anémie, leukopenie[◊], lymfopenie	<u>Velmi časté</u> Neutropenie^{^, ◊}, febrilní neutropenie^{^, ◊}, trombocytopenie^{^, ◊}, anémie, leukopenie[◊], lymfopenie <u>Časté</u> Pancytopenie[◊]
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> Hypokalemie	<u>Časté</u> Hypokalemie, dehydratace
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> Parestezie <u>Časté</u> Periferní neuropatie^c	<u>Časté</u> Bolest hlavy
Cévní poruchy	<u>Časté</u> Plicní embolie^{◊, *}	<u>Časté</u> Hluboká žilní trombóza^{^, ◊, d}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Kašel <u>Časté</u> Dušnost[◊], rinorea	<u>Časté</u> Dušnost[◊]
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Průjem, zácpa, bolest břicha, nauzea <u>Časté</u> Zvracení, bolest v nadbřišku	<u>Časté</u> Průjem, zvracení, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Velmi časté</u> Abnormální testy jaterních funkcí	<u>Časté</u> Abnormální testy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> Vyrážka, suchá kůže	<u>Časté</u> Vyrážka, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> Svalové spazmy <u>Časté</u> Myalgie, muskuloskeletální bolest	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Únava, astenie, pyrexie	<u>Časté</u> Únava, astenie

[◊] Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických studiích u pacientů s NDMM, kteří podstoupili ASCT.

^{*} Vztahuje se pouze na závažné nežádoucí účinky.

[^] Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků.

^a „Pneumonie“ kombinovaný termín pro nežádoucí účinek zahrnuje následující preferované termíny: bronchopneumonie, lobární pneumonie,

pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, klebsiellová pneumonie, legionelová pneumonie, mykoplazmová pneumonie, pneumokoková pneumonie, streptokoková pneumonie, virová pneumonie, poruchy plic, pneumonitida.

^b „Sepse“ kombinovaný termín pro nežádoucí účinek zahrnuje následující preferované termíny: bakteriální seps, pneumokoková seps, septický šok, stafylokoková seps.

^c „Periferní neuropatie“ kombinovaný termín pro nežádoucí účinek zahrnuje následující preferované termíny: neuropatie periferní, periferní senzorická neuropatie, polyneuropatie.

^d „Hluboká žilní trombóza“ kombinovaný termín pro nežádoucí účinek zahrnuje následující preferované termíny: hluboká žilní trombóza, trombóza, žilní trombóza.

Souhrn pro kombinovanou terapii MM v tabulce

Následující tabulka je odvozena z údajů získaných ze studií mnohočetného myelomu s kombinovanou terapií. Údaje nebyly upraveny podle delší doby trvání léčby v ramenech s lenalidomidem, které pokračovaly do progresu onemocnění, v porovnání s kontrolními rameny v pivotních studiích mnohočetného myelomu (viz bod 5.1).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích u pacientů s mnohočetným myelomem léčených lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem, dexamethasonem nebo melfalanem a prednisonem

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky / Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4 / Frekvence
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> Pneumonie^{◊,◊◊}, infekce horních cest dýchacích[◊], bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí)[◊], nazofaryngitida, faryngitida, bronchitida[◊], rinitida <u>Časté</u> Sepse^{◊,◊◊}, infekce plic^{◊◊}, infekce močových cest^{◊◊}, sinusitida[◊]	<u>Časté</u> Pneumonie^{◊,◊◊}, bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí)[◊], celulitida[◊], seps^{◊,◊◊}, infekce plic^{◊◊}, bronchitida[◊], infekce dýchacích cest^{◊◊}, infekce močových cest^{◊◊}, infekční enterokolitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Méně časté</u> Bazocelulární karcinom^{^◊} Spinocelulární karcinom^{^◊,*}	<u>Časté</u> Akutní myeloidní leukemie[◊], myelodysplastický syndrom[◊], spinocelulární karcinom kůže^{^◊,**} <u>Méně časté</u> akutní leukemie T-buněk[◊], bazocelulární karcinom^{^◊}, syndrom nádorového rozpadu
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté Neutropenie^{^,◊,◊◊}, trombocytopenie^{^,◊,◊◊}, anémie[◊], hemoragická porucha[^], leukopenie, lymfopenie <u>Časté</u> Febrilní neutropenie^{^,◊}, pancytopenie[◊] <u>Méně časté</u> Hemolýza, autoimunní hemolytická anémie, hemolytická anémie	<u>Velmi časté</u> Neutropenie^{^,◊,◊◊}, trombocytopenie^{^,◊,◊◊}, anémie[◊], leukopenie, lymfopenie <u>Časté</u> Febrilní neutropenie^{^,◊}, pancytopenie[◊], hemolytická anémie <u>Méně časté</u> Hyperkoagulace, koagulopatie
Poruchy imunitního systému	<u>Méně časté</u> Hypersenzitivita[^]	
Endokrinní poruchy	<u>Časté</u> Hypotyreóza	

Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté Hypokalcemie^{0,00}, hyperglykemie, hypoglykemie, hypokalcemie⁰, hyponatremie⁰, dehydratace⁰⁰, snížená chuť k jídlu⁰⁰, pokles tělesné hmotnosti Časté Hypomagnezemie, hyperurikemie, hyperkalcemie⁺	Časté Hypokalcemie^{0,00}, hyperglykemie, hypokalcemie⁰, diabetes mellitus⁰, hypofosfatemie, hyponatremie⁰, hyperurikemie, dna, dehydratace⁰⁰, snížená chuť k jídlu⁰⁰, pokles tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy	Velmi časté Deprese, insomnie Méně časté Ztráta libida	Časté Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté Periferní neuropatie⁰⁰, parestezie, závrat⁰⁰, třes, dysgeuzie, bolest hlavy Časté Ataxie, poruchy rovnováhy, synkopa⁰⁰, neuralgie, dysestezie	Velmi časté Periferní neuropatie⁰⁰ Časté Cévní mozková příhoda⁰, závrat⁰⁰, synkopa⁰⁰, neuralgie Méně časté Intrakraniální krvácení[^], tranzitorní ischemická ataka, cerebrální ischemie
Poruchy oka	Velmi časté Katarakta, rozmazané vidění Časté Snížená zraková ostrost	Časté Katarakta Méně časté Ztráta zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Časté Ztráta sluchu (včetně hypakuze), tinitus	
Srdeční poruchy	Časté Fibrilace síní^{0,00}, bradykardie Méně časté Arytmie, prodloužený QT interval, flutter síní, komorové extrasystoly	Časté Infarkt myokardu (včetně akutního)^{^,0}, fibrilace síní^{0,00}, městnavé srdeční selhání⁰, tachykardie, srdeční selhání^{0,00}, ischemie myokardu⁰
Cévní poruchy	Velmi časté Žilní tromboembolické příhody[^], především hluboká žilní trombóza a plicní embolie^{^,0,00}, hypotenze⁰⁰ Časté Hypertenze, ekchymóza[^]	Velmi časté Žilní tromboembolické příhody[^], především hluboká žilní trombóza a plicní embolie^{^,0,00} Časté Vaskulitida, hypotenze⁰⁰, hypertenze Méně časté Ischemie, periferní ischemie, trombóza intrakraniálních venózních siní
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté Dušnost^{0,00}, epistaxe[^], kašel Časté Dysfonie	Časté Syndrom respirační tísně⁰, dušnost^{0,00}, pleurální bolest⁰⁰, hypoxie⁰⁰

Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Průjem^{◊,◊◊}, zácpa[◊], bolest břicha^{◊◊}, nauzea, zvracení^{◊◊}, dyspepsie, sucho v ústech, stomatitida <u>Časté</u> Gastrointestinální krvácení (včetně krvácení z konečníku, hemoroidálního krvácení, peptického vředu s krvácením a krvácení z dásně)^{^,◊◊}, dysfagie <u>Méně časté</u> Kolitida, typhlitis	<u>Časté</u> Gastrointestinální hemoragie^{^,◊,◊◊}, obstrukce tenkého střeva^{◊◊}, průjem^{◊◊}, zácpa[◊], bolest břicha^{◊◊}, nauzea, zvracení^{◊◊}
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Velmi časté</u> Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy <u>Časté</u> Hepatocelulární poškození^{◊◊}, abnormální testy jaterních funkcí[◊], hyperbilirubinemie <u>Méně časté</u> Selhání jater[^]	<u>Časté</u> Cholestáza[◊], hepatotoxicita, hepatocelulární poškození^{◊◊}, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, abnormální testy jaterních funkcí[◊] <u>Méně časté</u> Selhání jater[^]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> Vyrážka^{◊◊}, pruritus <u>Časté</u> Kopřivka, hyperhidróza, suchá kůže, kožní hyperpigmentace, ekzém, erytém <u>Méně časté</u> Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky^{◊◊}, změny zbarvení kůže, fotosenzitivní reakce	<u>Časté</u> Vyrážka^{◊◊} <u>Méně časté</u> Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky^{◊◊}
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> Svalová slabost^{◊◊}, svalové spasmy, bolest kostí[◊], bolest a diskomfort svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (včetně bolesti zad^{◊,◊◊}), bolest končetiny, myalgie, artralgie[◊] <u>Časté</u> Otoky kloubů	<u>Časté</u> Svalová slabost^{◊◊}, bolest kostí[◊], bolest a diskomfort svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (včetně bolesti zad^{◊,◊◊}) <u>Méně časté</u> Otoky kloubů
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Velmi časté</u> Renální selhání (včetně akutního)^{◊,◊◊} <u>Časté</u> Hematurie[^], retence moči, inkontinence moči <u>Méně časté</u> Získaný Fanconiho syndrom	<u>Méně časté</u> Renální tubulární nekróza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Časté</u> Erektivní dysfunkce	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Únava ^{◊,◊◊} , edém (včetně periferního edému), pyrexie ^{◊,◊◊} , astenie, příznaky podobné chřipce (včetně pyrexie, kašle, myalgie, muskuloskeletální bolesti, bolesti hlavy a ztuhlosti) <u>Časté</u> Bolest na hrudi ^{◊,◊◊} , letargie	<u>Velmi časté</u> Únava ^{◊,◊◊} <u>Časté</u> Periferní edém, pyrexie ^{◊,◊◊} , astenie
Vyšetření	<u>Velmi časté</u> Zvýšená hladina krevní alkalické fosfatázy <u>Časté</u> Zvýšená hladina C-reaktivního proteinu	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<u>Časté</u> Pád, kontuze [^]	

^{◊◊}Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických hodnoceních u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem (NDMM), kterým byl podáván lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

[^]Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

[◊]Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických hodnoceních u pacientů s mnohočetným myelomem léčených lenalidomidem v kombinaci s dexamethasonem nebo s melfalanem a prednisonem

⁺Vztahuje se pouze na závažné nežádoucí účinky léku

^{*}Spinocelulární karcinom byl hlášen v klinických studiích u pacientů s myelomem dříve léčených lenalidomidem/dexamethasonem v porovnání s kontrolními skupinami

^{**}Spinocelulární karcinom kůže byl hlášen v klinické studii u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem léčených lenalidomidem/dexamethasonem v porovnání s kontrolními skupinami

Souhrn z monoterapie v tabulce

Následující tabulky jsou odvozeny z údajů shromážděných během hlavních studií monoterapie u myelodysplastického syndromu a lymfomu z pláštěvých buněk.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů s myelodysplastickým syndromem léčených lenalidomidem

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> Bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◊]	<u>Velmi časté</u> Pneumonie [◊] <u>Časté</u> Bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◊] , bronchitida
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Trombocytopenie ^{^,◊} , neutropenie [^] [◊] , anémie [◊] , leukopenie	<u>Velmi časté</u> Trombocytopenie ^{^,◊} , neutropenie ^{^,◊} , anémie [◊] , leukopenie <u>Časté</u> Febrilní neutropenie ^{^,◊}
Endokrinní poruchy	<u>Velmi časté</u> Hypotyreóza	

Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> Snížená chuť k jídlu <u>Časté</u> Zvýšená hladina železa, pokles tělesné hmotnosti	<u>Časté</u> Hyperglykémie [◊] , Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy		<u>Časté</u> Změny nálady ^{◊,~}
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> Závrať, bolest hlavy <u>Časté</u> <u>Parestezie</u>	
Srdeční poruchy		<u>Časté</u> Akutní infarkt myokardu ^{^,◊} , fibrilace síní [◊] , srdeční selhání [◊]
Cévní poruchy	<u>Časté</u> Hypertenze, hematom	<u>Časté</u> Venózní tromboembolické příhody, převážně hluboká žilní trombóza a plicní embolie ^{^,◊}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Epistaxe [^]	
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Průjem [◊] , bolest břicha (včetně horní části břicha), nauzea, zvracení, zácpa <u>Časté</u> Sucho v ústech, dyspepsie	<u>Časté</u> Průjem [◊] , nauzea, bolest zubů
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Časté</u> Abnormální jaterní funkční testy	<u>Časté</u> Abnormální jaterní funkční testy
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> Vyrážky, suchá kůže, pruritus	<u>Časté</u> Vyrážky, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> Svalové spasmy, muskuloskeletální bolest (včetně bolesti zad [◊] a bolesti končetin), artralgie, myalgie	<u>Časté</u> Bolest zad [◊]
Poruchy ledvin a močových cest		<u>Časté</u> Selhání ledvin [◊]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Únava, periferní edém, syndrom chřipkového onemocnění (včetně horečky, kašle, faryngitidy, myalgie, muskuloskeletální bolesti, bolesti hlavy)	<u>Časté</u> Pyrexie
Zranění, otrava a Procedurální komplikace		<u>Časté</u> Pády

[^] viz bod 4.8 popis vybraných nežádoucích účinků

[◊] Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických studiích s myelodysplastickým syndromem

[~] Změny nálady byly ve studii fáze 3 s myelodysplastickým syndromem hlášeny jako častý závažný nežádoucí účinek; nebyla hlášena jako nežádoucí příhoda stupně 3 nebo 4

Algoritmus použitý pro zahrnutí do souhrnu údajů o přípravku: Všechny nežádoucí účinky zachycené algoritmem studie fáze 3 jsou zahrnuty do souhrnu údajů o přípravku pro EU. U těchto nežádoucích účinků byla provedena další kontrola frekvence nežádoucích účinků zachycených algoritmem studie fáze 2 a pokud byla frekvence nežádoucích účinků ve studii fáze 2 vyšší než ve studii fáze 3, byla příhoda zahrnuta do SmPC EU s frekvencí výskytu ve studii fáze 2.

Algoritmus aplikovaný na myelodysplastický syndrom:

- Studie fáze 3 s myelodysplastickým syndromem (dvojitě zaslepené bezpečnostní populace, rozdíl mezi lenalidomidem 5/10 mg a placebem podle počátečního dávkovacího režimu vyskytující se u nejméně 2 subjektů)

- Všechny nežádoucí účinky spojené s léčbou u $\geq 5\%$ subjektů s lenalidomidem a nejméně 2% rozdíl v poměru mezi lenalidomidem a placebem
 - Všechny nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 u lenalidomidu a 1% rozdíl v poměru mezi lenalidomidem a placebem
 - Všechny závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou u 1% subjektů u lenalidomidu a alespoň 1% rozdíl v poměru mezi lenalidomidem a placebem
- Studie fáze 2 s myelodysplastickým syndromem
- Všechny nežádoucí účinky spojené s léčbou u $\geq 5\%$ subjektů léčených lenalidomidem
 - Všechny nežádoucí účinky stupně 3 nebo 4 u 1% pacientů léčených lenalidomidem
 - Všechny závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou u 1% subjektů léčených lenalidomidem

Tabulka 4 Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk léčených lenalidomidem

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> Bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◇] , nazofaryngitida, pneumonie [◇] <u>Časté</u> Zánět vedlejších nosních dutin	<u>Časté</u> Bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◇] , pneumonie [◇]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Časté</u> Reakce vzplanutí nádoru	<u>Časté</u> Reakce vzplanutí nádoru, spinocelulární karcinom kůže ^{^, ◇} , bazocelulární karcinom ^{^, ◇}
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Trombocytopenie [^] , neutropenie ^{^, ◇} , leukopenie [◇] , anémie [◇] <u>Časté</u> Febrilní neutropenie ^{^, ◇}	<u>Velmi časté</u> Trombocytopenie [^] , neutropenie ^{^, ◇} , anémie [◇] <u>Časté</u> Febrilní neutropenie ^{^, ◇} , leukopenie [◇]
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> Snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti, hypokalemie <u>Časté</u> Dehydratace [◇]	<u>Časté</u> Dehydratace [◇] , hyponatremie, hypokalcemie
Psychiatrické poruchy	<u>Časté</u> Insomnie	
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Dysgeuzie, bolest hlavy, periferní neuropatie	<u>Časté</u> Periferní senzorická neuropatie, letargie
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u> Vertigo	
Srdeční poruchy		<u>Časté</u> Infarkt myokardu (včetně akutního) ^{^, ◇} , srdeční selhání
Cévní poruchy	<u>Časté</u> Hypotenze [◇]	<u>Časté</u> Hluboká žilní trombóza [◇] , plicní embolie ^{^, ◇} , hypotenze [◇]

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Dušnost [◊]	<u>Časté</u> Dušnost [◊]
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Průjem [◊] , nauzea [◊] , zvracení [◊] , zácpa <u>Časté</u> Bolest břicha [◊]	<u>Časté</u> Průjem [◊] , bolesti břicha [◊] , zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> Vyrážka (včetně alergické dermatitidy), pruritus <u>Časté</u> Noční pocení, suchá kůže	<u>Časté</u> Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> Svalové spasmy, bolest zad <u>Časté</u> Artralgie, bolest končetin, svalová slabost [◊]	<u>Časté</u> Bolest zad, svalová slabost [◊] , artralgie, bolest končetin
Poruchy ledvin a močových cest		<u>Časté</u> Selhání ledvin [◊]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Únava, astenie [◊] , periferní edém, syndrom podobné chřipce (včetně pyrexie [◊] , kašle) <u>Časté</u> Zimnice	<u>Časté</u> Pyrexie [◊] , astenie [◊] , únava

[^] viz bod 4.8 popis vybraných nežádoucích účinků

[◊] Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických studiích s lymfomem z pláštěvých buněk Algoritmus použit pro lymfom z pláštěvých buněk:

- Kontrolovaná studie fáze 2 u lymfomu z pláštěvých buněk
 - Všechny nežádoucí účinky spojené s léčbou u $\geq 5\%$ subjektů v rameni s lenalidomidem a nejméně 2% rozdílem v poměru mezi lenalidomidem a kontrolním ramenem
 - Všechny nežádoucí příhody stupně 3 nebo 4 u $\geq 1\%$ subjektů v rameni s lenalidomidem a nejméně 1,0% rozdíl v poměru mezi lenalidomidem a kontrolním ramenem
 - Všechny závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou u $\geq 1\%$ subjektů v rameni s lenalidomidem a nejméně 1,0% rozdíl v poměru mezi lenalidomidem a kontrolním ramenem
- Jednoramenná studie fáze 2 u lymfomu z pláštěvých buněk
 - Všechny nežádoucí účinky spojené s léčbou u $\geq 5\%$ subjektů
 - Všechny nežádoucí účinky související s léčbou stupně 3 nebo 4 hlášené u 2 nebo více subjektů
 - Všechny závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou hlášené u 2 nebo více subjektů

Souhrn pro kombinovanou terapii FL

Následující tabulka vychází z údajů získaných z hlavních studií (NHL-007 a NHL-008) od pacientů s folikulárním lymfomem, léčených lenalidomidem v kombinaci s rituximabem.

Tabulka 5 Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických hodnoceních u pacientů s folikulárním lymfomem, léčených lenalidomidem v kombinaci s rituximabem

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky / Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4 / Frekvence
--	---	--

Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> Infekce horních cest dýchacích <u>Časté</u> Pneumonie [◇] , chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce močových cest	<u>Časté</u> Pneumonie [◇] , seps [◇] , plicní infekce, bronchitida, gastroenteritida, sinusitida, infekce močových cest, celulitida [◇]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Velmi časté</u> Vzplanutí tumoru [^] <u>Časté</u> Spinocelulární karcinom kůže ^{◇, ^, +}	<u>Časté</u> Bazocelulární karcinom ^{^, ◇}
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Neutropenie ^{^, ◇} , anémie [◇] , trombocytopenie [^] , leukopenie ^{**} Lymfopenie ^{***}	<u>Velmi časté</u> Neutropenie ^{^, ◇} <u>Časté</u> Anémie [◇] , trombocytopenie [^] , febrilní neutropenie [◇] , pancytopenie, leukopenie ^{**} , lymfopenie ^{***}
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> Snížená chuť k jídlu, hypokalemie <u>Časté</u> Hypofosfatemie, dehydratace	<u>Časté</u> Dehydratace, hyperkalcemie [◇] , hypokalemie, hypofosfatemie, hyperurikemie
Psychiatrické poruchy	<u>Časté</u> Deprese, insomnie	
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> Bolest hlavy, závrať <u>Časté</u> Periferní senzorická neuropatie, dysgeuzie	<u>Časté</u> Synkopa
Srdeční poruchy	<u>Méně časté</u> Arytmie [◇]	
Cévní poruchy	<u>Časté</u> Hypotenze	<u>Časté</u> Plicní embolie ^{^, ◇} , hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Dušnost [◇] , kašel <u>Časté</u> Bolest orofaryngu, dysfonie	<u>Časté</u> Dušnost [◇]
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Bolest břicha [◇] , průjem, zácpa, nauzea, zvracení, dyspepsia <u>Časté</u> Bolest v nadbřišku, stomatitida, sucho v ústech	<u>Časté</u> Bolest břicha [◇] , průjem, zácpa, stomatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> Vyrážka [*] , pruritus <u>Časté</u> Suchá kůže, noční pocení, erytém	<u>Časté</u> Vyrážka [*] , pruritus

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> Svalové spazmy, bolest zad, artralgie <u>Časté</u> Bolest končetin, svalová slabost, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest šíje	<u>Časté</u> Svalová slabost, bolest šíje
Poruchy ledvin a močových cest		<u>Časté</u> Akutní poškození ledvin ^o
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Pyrexie, únava, astenie, periferní edém <u>Časté</u> Malátnost, zimnice	<u>Časté</u> Únava, astenie
Vyšetření	<u>Velmi časté</u> Zvýšená hladina alaninaminotransferázy <u>Časté</u> Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina bilirubinu v krvi	

^oViz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

Algoritmus použitý pro folikulární lymfom:

Kontrolované hodnocení fáze 3:

- Nežádoucí účinky ve studii NHL-007 - všechny nežádoucí účinky související s léčbou u ≥ 5 % pacientů v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem a nejméně o 2,0 % vyšší frekvence (%) v rameni léčeném lenalidomidem ve srovnání s kontrolním ramenem - (bezpečnostní populace)
- Nežádoucí účinky 3./4. stupně ve studii NHL-007 - všechny nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně související s léčbou nejméně u 1 % pacientů v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem a nejméně o 1,0 % vyšší frekvence v rameni léčeném lenalidomidem ve srovnání s kontrolním ramenem - (bezpečnostní populace)
- Závažné nežádoucí účinky ve studii NHL-007 - všechny závažné nežádoucí účinky související s léčbou nejméně u 1 % pacientů v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem a nejméně o 1,0 % vyšší frekvence v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s kontrolním ramenem - (bezpečnostní populace)

Jednoramenné hodnocení FL fáze 3:

- Nežádoucí účinky ve studii NHL-008 - všechny nežádoucí účinky související s léčbou u $\geq 5,0$ % pacientů
- Nežádoucí účinky 3./4. stupně ve studii NHL-008 - všechny nežádoucí účinky 3./4. stupně související s léčbou hlášené u $\geq 1,0$ % pacientů
- Závažné nežádoucí účinky ve studii NHL-008 - všechny závažné nežádoucí účinky související s léčbou hlášené u $\geq 1,0$ % pacientů

^o Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických hodnoceních léčby folikulárního lymfomu

⁺ Vztahuje se pouze na závažné nežádoucí účinky

^{*} Vyrážka zahrnuje preferované termíny vyrážka a makulopapulózní vyrážka

^{**} Leukopenie zahrnuje preferované termíny leukopenie a snížený počet leukocytů

^{***} Lymfopenie zahrnuje preferované termíny lymfopenie a snížený počet lymfocytů

Souhrn nežádoucích účinků po uvedení přípravku na trh

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků zjištěných v pivotních klinických studiích, je následující tabulka odvozena z údajů shromážděných po uvedení přípravku na trh.

Tabulka 6. Nežádoucí účinky zaznamenané při použití po uvedení přípravku na trh u pacientů léčených lenalidomidem

Třídy orgánových systémů / Preferovaný	Všechny nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Infekce a infestace	<u>Není známo</u> Virové infekce, včetně reaktivace viru způsobujícího herpes zoster a viru hepatitidy typu B	<u>Není známo</u> Virové infekce, včetně herpes zoster a reaktivace viru hepatitidy typu B
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		<u>Vzácné</u> Syndrom nádorového rozpadu

Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Není známo</u> Získaná hemofilie	
Poruchy imunitního systému	<u>Vzácné</u> Anafylaktická reakce ^ <u>Není známo</u> Rejekce transplantovaného solidního orgánu	<u>Vzácné</u> Anafylaktická reakce ^
Endokrinní poruchy	<u>Časté</u> Hypertyreóza	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Méně časté</u> Plicní hypertenze	<u>Vzácné</u> Plicní hypertenze <u>Není známo</u> Intersticiální pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		<u>Není známo</u> Pankreatitida, perforace v gastrointestinálním traktu (zahrnující divertikulární perforaci, perforaci tenkého a tlustého střeva)^
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Není známo</u> Akutní selhání jater^, toxická hepatitida^, cytolytická hepatitida^, cholestatická hepatitida^, smíšená cytolytická/cholestatická hepatitida^	<u>Není známo</u> Akutní selhání jater^, toxická hepatitida^
Poruchy kůže a podkožní tkáně		<u>Méně časté</u> Angioedém <u>Vzácné</u> Stevensův-Johnsonův syndrom^ Toxická epidermální nekrolýza^ <u>Není známo</u> Leukocytoklastická vaskulitida, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky^

^Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Teratogenita

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. Lenalidomid způsoboval u opic malformace podobné malformacím popsaným u thalidomidu (viz body 4.6 a 5.3). Pokud je lenalidomid užíván během těhotenství, očekávají se u člověka teratogenní účinky lenalidomidu.

Neutropenie a trombocytopenie

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří podstoupili ASCT, léčení udržovací dávkou lenalidomidu

Léčba udržovací dávkou lenalidomidu po ASCT je spojována s vyšší četností výskytu neutropenie 4.

stupně v porovnání s placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 16,4 % vs. 0,7 % ve studii IFM 2005-02). Nežádoucí účinky související s léčbou v podobě neutropenie, které vedly k ukončení léčby lenalidomidem, byly hlášeny u 2,2 % pacientů ve studii CALGB 100104 a 2,4 % pacientů ve studii IFM 2005-02. V obou studiích byla febrilní neutropenie 4. stupně hlášena s obdobnou četností ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu v porovnání se skupinami léčenými placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 0,3 % vs. 0 % ve studii IFM 2005-02).

Léčba udržovací dávkou lenalidomidu po ASCT je spojována s vyšší četností výskytu trombocytopenie 3. nebo 4. stupně oproti placebo v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 13,0 % vs. 2,9 % ve studii IFM 2005-02).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Neutropenie stupně 4 byla ve studii SWOG S0777 pozorována v rameni RVd v menší míře než v rameni s komparátorem Rd (2,7% vs. 5,9%). Febrilní neutropenie stupně 4 byla hlášena s podobnými frekvencemi v rameni RVd ve srovnání s ramenem Rd (0,0% vs. 0,4%).

Trombocytopenie stupně 3 nebo 4 byla pozorována v rameni RVd ve větší míře než v rameni s komparátorem Rd (17,2% oproti 9,4%).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s dexamethasonem

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem je spojena s nižší četností neutropenie 4. stupně (8,5 % u Rd a Rd18) v porovnání s MPT (15 %). Febrilní neutropenie 4. stupně byla pozorována nepravidelně (0,6 % u Rd a Rd18 v porovnání s 0,7 % u MPT).

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem je spojena s nižší četností trombocytopenie 3. nebo 4. stupně (8,1 % u Rd a Rd18) v porovnání s MPT (11 %).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Kombinace lenalidomidu s melfalanem a prednisonem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem je spojena s vyšší četností neutropenie 4. stupně (34,1 % u MPR+R/MPR+p) v porovnání s MPp+p (7,8 %). Byla pozorována vyšší četnost febrilní neutropenie 4. stupně (1,7 % u MPR+R/MPR+p v porovnání s 0,0 % u MPp+p).

Kombinace lenalidomidu s melfalanem a prednisonem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem je spojena s vyšší četností trombocytopenie 3. a 4. stupně (40,4 % u MPR+R/MPR+p) v porovnání s MPp+p (13,7 %).

Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou předchozí terapií

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem neutropenie 4. stupně (5,1 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem, v porovnání s 0,6 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason). Občas byly pozorovány případy febrilní neutropenie 4. stupně (0,6 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem oproti 0,0 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason).

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem trombocytopenie 3. a 4. stupně (9,9 % a 1,4 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem, v porovnání s 2,3 % a 0,0 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason).

Pacienti s myelodysplastickým syndromem

U pacientů s myelodysplastickým syndromem je lenalidomid spojen s vyšším výskytem neutropenie stupně 3 nebo 4 (74,6% u pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání s 14,9% u pacientů užívajících placebo ve studii fáze 3). Epizody febrilní neutropenie stupně 3 nebo 4 byly pozorovány u 2,2% pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání s 0,0% u pacientů užívajících placebo). Lenalidomid je spojen s vyšším výskytem trombocytopenie stupně 3 nebo 4 (37% u pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání s 1,5% u pacientů užívajících placebo ve studii fáze 3).

Pacienti s lymfomem z plášťových buněk

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk je lenalidomid spojen s vyšším výskytem neutropenie stupně 3 nebo 4 (43,7 % u pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání s 33,7 % u pacientů v kontrolní skupině ve studii fáze 2). Epizody febrilní neutropenie stupně 3 nebo 4 byly pozorovány u 6,0 % pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání s 2,4 % u pacientů v kontrolní skupině.

Pacienti s folikulárním lymfomem

Kombinace lenalidomidu s rituximabem je v populaci s folikulárním lymfomem spojena s vyšším výskytem neutropenie 3. nebo 4. stupně (50,7 % u pacientů léčených lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s 12,2 % u pacientů užívajících placebo/rituximab). Všechny neutropenie 3. nebo 4. stupně byly reverzibilní po přerušení podávání přípravku, snížení dávky a/nebo poskytnutí podpůrné péče zahrnující růstové faktory. Navíc byla zřídka pozorována febrilní neutropenie (2,7 % u pacientů léčených lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s 0,7 % u pacientů užívajících placebo/rituximab).

Podávání lenalidomidu v kombinaci s rituximabem je také spojováno s vyšším výskytem trombocytopenie 3. nebo 4. stupně (1,4 % u pacientů léčených lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s 0 % u pacientů užívajících placebo/rituximab).

Žilní tromboembolie

Zvýšené riziko hluboké žilní trombózy a plicní embolie je spojeno s používáním kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem, myelodysplastickými syndromy a lymfomem z plášťových buněk a v menší míře u pacientů léčených lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem, nebo u pacientů s mnohočetným myelomem, myelodysplastickým syndromem a lymfomem z plášťových buněk léčených lenalidomidem v monoterapii (viz bod 4.5).

Souběžné podávání přípravků podporujících erytropoezu nebo předchozí hluboká žilní trombóza v anamnéze mohou u těchto pacientů také zvýšit riziko trombózy.

Infarkt myokardu

U pacientů užívajících lenalidomid byl hlášen infarkt myokardu, zejména u pacientů se známými rizikovými faktory.

Hemoragické poruchy

Hemoragické poruchy jsou vyjmenované pod příslušnými následujícími třídami orgánových systémů: poruchy krve a lymfatického systému; poruchy nervového systému (intrakraniální krvácení); respirační, hrudní a mediastinální poruchy (epistaxe); gastrointestinální poruchy (krvácení dásní, hemoroidální krvácení, krvácení z konečníku); poruchy ledvin a močových cest (hematurie); poranění, otravy a procedurální komplikace (kontuze), a cévní poruchy (ekchymóza).

Alergické reakce a závažné kožní reakce

Při užívání lenalidomidu byly hlášeny případy alergických reakcí včetně angioedému, anafylaktické reakce a závažných kožních reakcí včetně SJS, TEN a DRESS. V literatuře byla popsána možná zkřížená reakce mezi lenalidomidem a thalidomidem. Pacienti s anamnézou závažné vyrážky spojené s léčbou thalidomidem nemají lenalidomid dostávat (viz bod 4.4).

Další primární malignity

V klinických studiích u již dříve léčených pacientů s myelomem, kteří byli léčeni kombinací lenalidomid/dexamethason ve srovnání s kontrolními rameny, se vyskytují hlavně bazocelulární a spinocelulární karcinomy kůže.

Akutní myeloidní leukemie

Mnohočetný myelom

V klinických studiích léčby nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu u pacientů, kterým byl podán lenalidomid v kombinaci s melfalanem nebo bezprostředně po HDM/ASCT, byly pozorovány případy AML (viz bod 4.4). Toto zvýšení nebylo pozorováno v klinických studiích nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu u pacientů, kterým byl lenalidomid podáván v kombinaci s nízkou dávkou dexamethasonu v porovnání s thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem.

Myelodysplastický syndrom

Základní proměnné včetně komplexní cytogenetiky a mutace TP53 jsou spojeny s progresí do AML u subjektů, které jsou závislé na transfuzi a mají abnormalitu Del (5q) (viz bod 4.4). Odhadované 2leté kumulativní riziko progresu do AML bylo 13,8% u pacientů s izolovanou Del (5q) abnormalitou ve srovnání se 17,3% u pacientů s Del (5q) a jednou další cytogenetickou abnormalitou a 38,6% u pacientů se složitým karyotypem.

V post-hoc analýze klinické studie s lenalidomidem u myelodysplastického syndromu byla odhadovaný dvouletý výskyt progresu do AML 27,5 % u pacientů s pozitivitou IHC-p53 a 3,6% u pacientů s negativitou IHC-p53 ($p = 0,0038$). U pacientů s pozitivitou IHC-p53 byl pozorován nižší výskyt progresu do AML u pacientů, kteří dosáhli nezávislosti na transfuzi (TI) (11,1%) ve srovnání s non-respondéry (34,8%).

Poruchy funkce jater

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh (frekvence není známa): akutní selhání jater a cholestáza (v obou případech potenciálně fatální), toxická hepatitida, cytolytická hepatitida a smíšená cytolytická/cholestatická hepatitida.

Rhabdomyolýza

Byly pozorovány vzácné případy rhabdomyolýzy, některé z nich souvisely s podáním lenalidomidu se statinem.

Poruchy činnosti štítné žlázy

Byly hlášeny případy hypotyreózy a hypertyreózy (viz bod 4.4 Poruchy činnosti štítné žlázy).

Reakce vzplanutí tumoru (TFR) a syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Ve studii MCL-002 došlo u přibližně 10 % pacientů léčených lenalidomidem k TFR ve srovnání s 0 % v kontrolní skupině. Většina příhod se vyskytla v 1. cyklu, všechny byly hodnoceny jako související s léčbou a většina hlášení byla 1. nebo 2. stupně. Pacienti s vysokým MIPI při diagnóze nebo zasaženými lymfatickými uzlinami (bulky disease) (alespoň jedna léze, která má ≥ 7 cm nejdelší průměr) na počátku léčby mohou být vystaveni riziku TFR. Ve studii MCL-002 byl TLS hlášen u jednoho pacienta v každém ze dvou léčebných ramen. V podpůrné studii MCL-001 došlo k TFR přibližně u 10 % subjektů; všechna hlášení byla závažnosti 1. nebo 2. stupně a všechny byly hodnoceny jako související s léčbou. Většina příhod se vyskytla v cyklu 1. Ve studii MCL-001 nebyly hlášeny žádné TLS (viz bod 4.4).

Ve studii NHL-007 bylo TFR hlášeno u 19/146 (13,0 %) pacientů v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem oproti 1/148 (0,7 %) pacientů v rameni placebo/rituximab. Většina případů TFR (18 z 19) hlášených v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem se vyskytla během prvních dvou cyklů léčby. Jeden pacient s FL v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem zaznamenal příhodu TFR 3. stupně oproti žádné příhodě u pacientů v rameni užívajícím placebo/rituximab. Ve studii NHL-008 zaznamenalo TFR 7/177 (4,0 %) pacientů s FL; (3 hlášení byla 1. stupně a 4 hlášení bylo 2. stupně závažnosti); přičemž 1 hlášení bylo považováno za závažné. Ve studii NHL-007 se TLS vyskytla u 2 pacientů s FL (1,4 %) v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem a u žádného pacienta s FL v rameni užívajícím placebo/rituximab; ani jeden pacient neměl příhodu 3. nebo 4. stupně. Ve studii NHL-008 se TLS vyskytla u 1 pacienta s FL (0,6 %). Tato jediná příhoda byla rozpoznána jako závažná nežádoucí účinek 3. stupně. Ve studii NHL-007 nemusela být u žádného pacienta přerušena léčba lenalidomidem/rituximabem z důvodu

TFR nebo TLS.

Gastrointestinální poruchy

V průběhu léčby lenalidomidem byly hlášeny perforace v gastrointestinálním traktu. Perforace v gastrointestinálním traktu mohou vést ke komplikacím ve formě sepse a mohou být spojeny s fatálními následky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Přestože byli ve studiích ověřujících vhodný rozsah dávek někteří pacienti vystaveni dávkám až 150 mg, a ve studiích s jednorázovou dávkou byli někteří pacienti vystaveni dávkám až 400 mg, neexistují specifické zkušenosti s léčbou předávkování lenalidomidem. DLT v těchto studiích byla v podstatě hematologického rázu. V případě předávkování se doporučuje zajistit podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná imunosupresiva. ATC kód: L04AX04.

Mechanismus účinku

Lenalidomid se váže přímo na cereblon, komponentu enzymového komplexu cullin-RING E3 ubikvitin ligázy, zahrnující protein 1 vážící se na poškozenou deoxyribonukleovou kyselinu (DNA damage-binding protein 1, DDB1), cullin 4 (CUL4) a regulátor cullinů 1 (Roc1). V hematopoetických buňkách lenalidomid vazbou na cereblon zvyšuje vazbu substrátových proteinů Aiolos a Ikaros, lymfoidních transkripčních faktorů, což vede k jejich ubikvitinaci a následné degradaci, což má přímé cytotoxické a imunomodulační následky.

Konkrétně lenalidomid inhibuje proliferaci a zvyšuje apoptózu některých hematopoetických nádorových buněk (včetně plazmatických nádorových buněk MM, nádorových buněk folikulárního lymfomu a buněk s delecí na chromozomu 5), zvyšuje imunitu zprostředkovanou T buňkami a NK (Natural Killer) buňkami a zvyšuje počet NK, T a NK T buněk. U MDS Del (5q) lenalidomid selektivně inhibuje abnormální klon zvýšením apoptózy Del (5q) buněk. Kombinace lenalidomidu a rituximabu zvyšuje u buněk folikulárního lymfomu buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) a přímou apoptózu nádoru. Mechanismus účinku lenalidomidu také zahrnuje další účinky, např. antiangiogenní a proerythropoetické vlastnosti. Lenalidomid inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk a vytvářením vlásečnic, zvyšuje produkci fetálního hemoglobinu CD34+ hematopoetickými kmenovými buňkami a inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α a IL-6) monocyty.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu byla vyhodnocena v pěti studiích fáze III u nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu, ve dvou studiích fáze III u relabovaného refrakterního mnohočetného myelomu, jedna studie fáze 3 a jedna studie fáze 2 u myelodysplastických syndromů a jedna studie fáze 2 u lymfomu z pláštěvých buněk a jedné studie fáze 3 a jedné studie fáze 3 b u iNHL, jak je popsáno níže.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom

Léčba lenalidomidem u pacientů, kteří podstoupili ASCT

Bezpečnost a účinnost udržovací dávky lenalidomidu byly hodnoceny ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, dvouramenných, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 s paralelními rameny: CALGB 100104 a IFM 2005-02.

CALGB 100104

Vhodnými kandidáty byli pacienti ve věku 18 až 70 let s aktivním MM, vyžadujícím léčbu, u kterých dříve po iniciační terapii nenastala progresse.

Během 90 – 100 dní po ASCT byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 buď k léčbě udržovací dávkou lenalidomidu nebo k užívání placeba v udržovací léčbě. Udržovací dávka byla 10 mg jednou denně v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů (zvýšená až na 15 mg jednou denně po 3 měsících v případě absence toxicity limitující dávku) a léčba pokračovala až do progresse onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo přežití bez progresse (PFS) od randomizace do data progresse nebo úmrtí, (cokoliv nastane dříve); studie nebyla nastavena pro cílový parametr celkového přežití. Celkem bylo randomizováno 460 pacientů: 231 pacientů pro užívání lenalidomidu a 229 pacientů pro užívání placeba. Demografické charakteristiky a charakteristiky vztahující se k onemocnění pacientů byly v obou ramenech vyrovnané.

Studie byla odslepena na doporučení výboru pro monitorování dat po překonání prahové hodnoty pro předem plánovanou prozatímní analýzu PFS. Po odslepení bylo pacientům v rameni s placebem umožněno přejít do druhého ramene a užívat lenalidomid před progresí onemocnění.

Výsledky PFS při odslepení po plánované předběžné analýze s uzavírkou dat k 17. prosinci 2009 (15,5 měsíců následného sledování) ukázaly 62% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí ve prospěch lenalidomidu (HR = 0,38; 95% CI 0,27; 0,54; $p < 0,001$). Medián celkového PFS byl 33,9 měsíců (95% CI NE; NE) v rameni užívající lenalidomid versus 19,0 měsíců (95% CI 16,2; 25,6) v rameni užívající placebo.

Přínos z hlediska PFS byl pozorován jak v podskupině pacientů s úplnou odpovědí (CR), tak i v podskupině pacientů, kteří CR nedosáhli.

V tabulce 7 jsou uvedeny výsledky studie s uzavírkou dat k 1. únoru 2016:

Tabulka 7 Souhrn údajů celkové účinnosti

	Lenalidomid (n = 231)	Placebo (n = 229)
PFS posouzené zkoušejícím		
Medián ^a doby PFS, měsíce (95% CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Medián ^a doby PFS, měsíce (95% CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	
Celkové přežití		
Mediána doby OS, měsíce (95% CI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
Výskyt přežití po 8 letech, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Následné sledování		
Medián ^f (min, max), měsíce: všichni přeživší pacienti	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; max = maximum; min = minimum; NE = nestanovitelné; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresse;

^a Medián je založený na Kaplan-Meierově odhadu

^b 95% CI okolo mediánu.

^c Založené na Coxově modelu proporcionálních rizik porovnávajícím funkce rizik spojených s indikovanými léčebnými skupinami.

^d p-hodnota je založená na nestratifikovaném log-rank testu Kaplan-Meierovy křivky rozdílů mezi indikovanými léčebnými skupinami.

* Exploratorní cílový parametr (PFS2) Užívání lenalidomidu subjekty z ramene s placebem, které přešly do druhého ramene před progresí onemocnění po odslepení studie, nebylo pokládáno za druhou linii léčby.

† Medián následného sledování po ASCT pro všechny přeživší pacienty.

Uzavírky údajů: 17. prosince 2009 a 1. února 2016

IFM 2005-02

Vhodnými kandidáty byli pacienti diagnostikovaní ve věku < 65 let, kteří podstoupili léčbu ASCT a dosáhli odpovědi alespoň v podobě stabilního onemocnění v období zlepšení hematologických parametrů. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 buď k léčbě udržovací dávkou lenalidomidu nebo k užívání placeba v udržovací léčbě. Po 2 cyklech konsolidace lenalidomidem (25 mg/den v 1. až 21. den 28denního cyklu) byla udržovací dávka 10 mg jednou denně 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů, zvýšená až na 15 mg jednou denně po 3 měsících v případě absence toxicity limitující dávku. Léčba měla pokračovat až do progresse onemocnění.

Primárním cílovým parametrem bylo PFS definované od randomizace do data progresse nebo úmrtí, (cokoliv nastane dříve); studie nebyla nastavena pro cílový parametr celkového přežití. Celkem bylo randomizováno 614 pacientů: 307 pacientů k užívání lenalidomidu a 307 pacientů k užívání placeba.

Studie byla odslepena na doporučení výboru pro monitorování dat po překonání prahové hodnoty pro předem plánovanou prozatímní analýzu PFS. Po odslepení pacienti užívající placebo nepřešli na léčbu lenalidomidem před progresí onemocnění. Léčba v rameni užívající lenalidomid byla přerušena v rámci proaktivního bezpečnostního opatření poté, co byla pozorována nerovnováha v SPM (viz bod 4.4).

Výsledky PFS při odslepení po plánované předběžné analýze s uzavírkou dat k 7. červenci 2010 (31,4 měsíců následného sledování) ukázaly 48% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí ve prospěch lenalidomidu: (HR = 0,52; 95% CI 0,41; 0,66; $p < 0,001$). Medián celkového PFS byl 40,1 měsíců (95% CI 35,7; 42,4) v rameni s lenalidomidem versus 22,8 měsíců (95% CI 20,7; 27,4) v rameni s placebem.

Přínos z hlediska PFS v podskupině pacientů s úplnou odpovědí(CR) byl menší než v podskupině pacientů, kteří CR nedosáhli.

Aktualizovaná hodnota PFS s použitím uzavírky sběru údajů 1. února 2016 (96,7 měsíců následného sledování) nadále ukazuje výhodu PFS: HR = 0,57 (95% CI 0,47; 0,68; $p < 0,001$). Medián celkového PFS byl 44,4 měsíců (39,6; 52,0) v rameni užívající lenalidomid versus 23,8 měsíců (95% CI 21,2; 27,3) v rameni užívající placebo. Pro PFS2 byla pozorovaná hodnota HR 0,80 (95% CI 0,66; 0,98; $p = 0,026$) pro lenalidomid versus placebo. Medián celkového PFS2 byl 69,9 měsíců (95% CI 58,1; 80,0) v rameni užívající lenalidomid versus 58,4 měsíců (95% CI 51,1; 65,0) v rameni užívající placebo. Pro OS byla pozorovaná hodnota HR 0,90: (95% CI 0,72; 1,13; $p = 0,355$) pro lenalidomid versus placebo. Medián doby celkového přežití byl 105,9 měsíců (95% CI 88,8; NE) v rameni užívající lenalidomid versus 88,1 měsíců (95% CI 80,7; 108,4) v rameni užívající placebo.

Lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci kmenových buněk

Studie SWOG S0777 hodnotila přidání bortezomibu k základnímu lenalidomidu a dexamethasonu, jako iniciální léčbě, s následným pokračováním Rd až do progresse onemocnění u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, kteří buď nebyli vhodnými kandidáty k transplantaci nebo byli vhodnými kandidáty, ale nebyla u nich zamýšlena okamžitá transplantace.

Pacientům v rameni dostávající lenalidomid, bortezomib a dexamethason (RVd) byl podáván perorálně lenalidomid v dávce 25 mg/den 1. až 14. den, intravenózně bortezomib v dávce 1,3 mg/m² 1., 4., 8. a 11. den a perorálně dexamethason v dávce 20 mg/den 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den opakovaných 21denních cyklů až po dobu osmi 21denních cyklů (24 týdnů). Pacientům v rameni užívající lenalidomid a dexamethason (Rd) byl podáván perorálně lenalidomid v dávce 25 mg/den 1. až 21. den a perorálně dexamethason v dávce 40 mg/den 1., 8., 15. a 22. den opakovaných 28denních cyklů až po dobu šesti 21denních cyklů (24 týdnů). Pacienti v obou skupinách pokračovali v užívání

Rd: perorálně lenalidomid v dávce 25 mg/den 1. až 21. den a perorálně dexamethason v dávce 40 mg/den 1., 8., 15. a 22. den opakovaných 28denních cyklů.
Léčba pokračovala do progresu onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo přežití bez progresu (PFS – progression free survival). Do studie byl zahrnuto celkově 523 pacientů, s 263 pacienty randomizovanými do RVd a 260 pacienty randomizovanými do Rd. Demografické základní charakteristiky a základní charakteristiky související s onemocněním byly u pacientů mezi rameny dobře vyvážené.

Výsledky PFS, hodnocené Nezávislou revizní a posudkovou komisí IRAC (Independent Response Adjudication Committee), vykazovaly v době primární analýzy, s datem uzávěrky údajů 5. listopadu 2015 (50,6 měsíce následného sledování), 24% snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí ve prospěch RVd (HR = 0,76; 95% CI 0,61; 0,94; p = 0,010). Medián celkového PFS byl 42,5 měsíce (95% CI 34,0; 54,8) v rameni užívající RVd oproti 29,9 měsíce (95% CI 25,6; 38,2) v rameni Rd. Přínos byl pozorován bez ohledu na vhodnost kandidáta k transplantaci kmenových buněk.

V tabulce 8 jsou uvedeny výsledky studie, s datem uzávěrky údajů 1. prosince 2016, kde byl medián doby následného sledování pro všechny přeživší pacienty 69,0 měsíců. Přínos ve prospěch RVd byl pozorován bez ohledu na vhodnost kandidáta k transplantaci kmenových buněk.

Tabulka 8. Přehled celkových údajů týkajících se účinnosti

	Iniciální léčba	
	RVd (3týdenní cykly × 8) (n = 263)	Rd (4týdenní cykly × 6) (n = 260)
PFS (měsíce) posouzené IRAC		
Medián ^a doby PFS, měsíce (95% CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Celkové přežití (měsíce)		
Medián ^a doby OS, měsíce (95% CI)	89,1 (76; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Odpověď – n (%)		
Celková odpověď: CR, VGPR nebo PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Následné sledování (měsíce)		
Medián ^e (min, max): všichni pacienti	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; max = maximum; min = minimum; NE = nestanovitelné; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu;

^a Medián je založený na Kaplanově-Meierově odhadu.

^b Dvoustranný 95% CI okolo mediánu doby.

^c Založené na nestratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik porovnávajícím funkce rizik spojených s léčebnými skupinami (RVd:Rd).

^d p-hodnota je založená na nestratifikovaném log-rank testu.

^e Medián sledování byl vypočítán od data randomizace. Datum uzávěrky údajů: 1. prosince 2016

Aktualizované výsledky OS, s datem uzávěrky údajů 1. května 2018 (medián doby následného sledování přeživších pacientů 84,2 měsíce), nadále vykazovaly vyšší OS ve prospěch RVd: HR = 0,73 (95% CI 0,57; 0,94; p=0,014). Podíl žijících pacientů po 7 letech byl 54,7 % v rameni RVd oproti 44,7 % v rameni Rd.

Lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci kmenových buněk

Bezpečnost a účinnost lenalidomidu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze III se 3 skupinami (MM-020) pacientů ve věku 65 let a starších nebo, pokud byli mladší 65 let, nebyli kandidáty k transplantaci kmenových buněk, protože transplantaci kmenových buněk odmítli nebo pro ně transplantace kmenových buněk není dostupná z důvodu nákladů nebo jiného důvodu. Studie (MM-020) porovnávala lenalidomid a dexamethason (Rd) podávaný po dvě různě dlouhá

časová období (tj. do progresu onemocnění [skupina Rd] nebo po dobu až osmnácti 28denních cyklů [72 týdnů, skupina Rd18]) s melfalanem, prednisonem a thalidomidem (MPT) po maximální dobu dvanácti 42denních cyklů (72 týdnů). Pacienti byli randomizováni (1:1:1) do 1 ze 3 léčebných ramen. Pacienti byli rozděleni v randomizovaném režimu podle věku (≤ 75 versus >75 let), stadia (ISS stadia I a II versus stadium III), a země.

Pacientům v ramenech Rd a Rd18 bylo podáváno 25 mg lenalidomidu jednou denně 1. až 21. den 28denního cyklu dle protokolu. Dexamethason v dávce 40 mg byl podáván jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu. Počáteční dávka a režim pro ramena Rd a Rd18 byly upraveny dle věku a renální funkce (viz bod 4.2). Pacientům starším 75 let byla podávána dávka dexamethasonu 20 mg denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu. Všem pacientům byla během studie profylakticky podávána antikoagulancia (nízkomolekulární heparin, warfarin, heparin, nízká dávka kyseliny acetylsalicylové).

Primárním cílovým parametrem účinnosti v této studii bylo přežití bez progresu (PFS). Do studie bylo zařazeno celkem 1623 pacientů, s 535 pacienty randomizovanými do Rd, 541 pacienty randomizovanými do Rd18 a 547 pacienty randomizovanými do MPT. Demografické parametry a charakteristiky vztahující se k onemocnění pacientů na začátku studie byly ve 3 ramenech vyrovnané: Všeobecně měli pacienti zařazení do studie pokročilá stadia onemocnění: z celkové populace ve studii mělo 41 % pacientů ISS stadium III, 9 % mělo závažnou renální nedostatečnost (clearance kreatininu [Cl_{Cr}] < 30 ml/min). Medián věku byl 73 ve 3 ramenech.

V tabulce 9 jsou uvedeny výsledky aktualizované analýzy PFS, PFS2 a OS s uzavírkou dat k 3.březnu 2014, kde byl medián doby sledování všech přežívajících pacientů 45,5 měsíců.

Tabulka 9. Souhrn údajů celkové účinnosti

	Rd (n = 535)	Rd18 (n = 541)	MPT (n = 547)
PFS (měsíce) posouzené zkoušejícím			
Medián ^a doby PFS, měsíce (95% CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI] ^c , p-hodnota ^d			
Rd vs. MPT	0,69 (0,59; 0,80); $<0,001$		
Rd vs. Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $<0,001$		
Rd18 vs. MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e (měsíce)			
Medián ^a doby PFS2, měsíce (95% CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d			
Rd vs. MPT	0,74 (0,63; 0,86); $<0,001$		
Rd vs. Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs. MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Celkové přežití (měsíce)			
Medián ^a doby OS, měsíce (95% CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d			
Rd vs. MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs. Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs. MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Následné (měsíce)			
Median ^f (min, max): všichni pacienti	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myelomová odpověď^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Celková odpověď: CR, VGPR nebo PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)

Trvání odpovědi (měsíce) ^h			
Medián ^a (95% CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimyelomová terapie; CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; d = nízkodávkový dexamethason; HR = poměr rizik; IMWG = mezinárodní pracovní skupina pro myelomy (International Myeloma Working Group); IRAC = nezávislá komise pro posuzování odpovědi (Independent Response Adjudication Committee); M = melfalan; max = maximum; min = minimum; NE = nestanovitelné; OS = celkové přežití; P = prednison; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná odpověď; R = lenalidomid; Rd = Rd podaný až do zdokumentované progresu onemocnění; Rd18 = Rd podaný po dobu ≤ 18 cyklů; SE = standardní chyba; T = thalidomid; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; vs = versus.

^a Medián je založen na Kaplan-Meierově odhadu.

^b 95% CI okolo mediánu.

^c Založené na Coxově modelu proporcionálních rizik spojených s indikovanými léčebnými skupinami.

^d p-hodnota je založená na nestratifikovaném log-rank testu Kaplan-Meierovy křivky rozdílů mezi indikovanými skupinami.

^e Exploratorní cílový parametr (PFS2)

^f Medián je jednorozměrná statistika bez cenzorované úpravy.

^g Nejlepší odhad rozhodné odpovědi po dobu léčebné fáze klinické studie (pro definici každé kategorie odezvy, uzavírka údajů = 24. květen 2013)

Datum uzavěrky údajů: 24. května 2013

Lenalidomid v kombinaci s melfalanem a prednisonem následovaný udržovací terapií u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci

Bezpečnost a účinnost lenalidomidu byla posuzována v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii (MM-015) fáze III, se 3 paralelními rameny u pacientů, kterým bylo 65 let nebo více a jejich hladina sérového kreatininu byla < 2,5 mg/dl. Studie porovnávala lenalidomid v kombinaci s melfalanem a prednisonem (MPR) s nebo bez udržovací terapie lenalidomidem až do progresu onemocnění s melfalanem a prednisonem po dobu maximálně 9 cyklů. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do jednoho ze 3 léčebných ramen. Pacienti byli náhodně rozděleni dle věku (≤ 75 vs. > 75 let) a stadia (ISS, stadium I a II vs. stadium III).

Tato studie zkoumala použití kombinované terapie MPR (melfalan v dávce 0,18 mg/kg perorálně 1. až 4. den opakovaných 28denních cyklů; prednison v dávce 2 mg/kg perorálně 1. až 4. den opakovaných 28denních cyklů; a lenalidomid v dávce 10 mg/den perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů) k indukční terapii, až po 9 cyklů. Pacienti, kteří dokončili 9 cyklů nebo nebyli schopni dokončit 9 cyklů kvůli intoleranci, přešli na udržovací terapii zahájenou lenalidomidem v dávce 10 mg perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů až do progresu onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v této studii bylo přežití bez progresu (PFS). Do studie bylo zařazeno celkem 459 pacientů, se 152 pacienty randomizovanými do MPR+R, 153 do MPR+p a 154 pacienty randomizovanými do MPp+p. Demografické parametry a charakteristiky vztahující se k onemocnění pacientů byly ve 3 skupinách vyrovnané: především přibližně 50 % pacientů zařazených do každého ramene mělo následující charakteristiky: ISS stadium III, clearance kreatininu < 60 ml/min. Medián věku byl 71 ve skupinách MPR+R a MPR+p a 72 ve skupině MPp+p.

V tabulce 10 jsou uvedeny výsledky analýzy PFS, PFS2, OS s uzavírkou dat v dubnu 2013, kde byl medián doby sledování všech přežívajících pacientů 62,4 měsíce.

Tabulka 10. Souhrn údajů celkové účinnosti

	MPR+R (n = 152)	MPR+p (n = 153)	MPp +p (n = 154)
PFS hodnocené zkoušejícím (měsíce)			
Medián ^a doby PFS, měsíce (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% CI]; p-hodnota			
MPR+R vs. MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R vs. MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p vs. MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 (měsíce)^c			

Mediána doby PFS2, měsíce (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% CI]; p-hodnota			
MPR+R vs. MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs. MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs. MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Celkové přežití (měsíce)			
Medián ^a OS času, měsíce (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% CI]; p-hodnota			
MPR+R vs. MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs. MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs. MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Sledování (měsíce)			
Medián (min, max): všichni pacienti	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Myelomová odpověď - posouzená zkoušejícím n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabilní onemocnění (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Nevyhodnotitelná odpověď (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trvání odpovědi posouzené zkoušejícím (CR+PR) – (měsíce)			
Medián ^a (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; HR = poměr rizik; M = melfalan; NE = neodhadnutelné; OS = celkové přežití; p = placebo; P = prednison; PD = pokročilé onemocnění; PR = částečná odpověď; R = lenalidomid; SD = stabilní onemocnění, VGPR = velmi dobrá částečná odpověď.

^a Medián je založen na Kaplan-Meierově odhadu

† PFS2 (exploratorní cílový parametr) byl pro všechny pacienty (ITT) definován jako čas od randomizace do začátku 3. linie antimyelomové terapie (AMT) nebo úmrtí všech randomizovaných pacientů.

Podpůrné studie nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu

Otevřená, randomizovaná, multicentrická studie fáze III (ECOG E4A03) byla provedena u 445 pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem; 222 pacientů bylo randomizováno do ramene lenalidomid/nízká dávka dexamethasonu a 223 pacientů bylo randomizováno do ramene lenalidomid/standardní dávka dexamethasonu. Pacientům randomizovaným do ramene s lenalidomidem/standardní dávkou dexamethasonu bylo podáno 25 mg lenalidomidu denně 1. až 21. den každých 28 dní a dexamethason v dávce 40 mg/den 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. den každých 28 dní po dobu prvních čtyř cyklů. Pacientům randomizovaným do ramene s lenalidomidem/nízkou dávkou dexamethasonu bylo podáno 25 mg lenalidomidu denně 1. až 21. den každých 28 dní a nízká dávka dexamethasonu 40 mg/den 1., 8., 15. a 22. den každých 28 dní. V ramenu s lenalidomidem/nízkou dávkou dexamethasonu 20 pacientů (9,1 %) podstoupilo alespoň jedno přerušení léčby v porovnání s 65 pacienty (29,3 %) ve skupině s lenalidomidem/standardní dávkou dexamethasonu.

V post-hoc analýze byla pozorována nižší úmrtnost u skupiny s lenalidomidem/nízkou dávkou dexamethasonu, a to 6,8 % (15/220), oproti 19,3 % (43/223) u skupiny s lenalidomidem/standardní dávkou dexamethasonu, u populace pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, při mediánu sledování 72,3 týdnů.

Při delší době sledování má však rozdíl v celkovém přežití ve prospěch lenalidomidu / nízké dávky dexamethasonu klesající tendenci.

Mnohočetný myelom s alespoň jednou předchozí terapií

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu byla hodnocena ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojité zaslepených a placebem kontrolovaných studiích fáze III (MM-009 a MM-010) kontrolovaných paralelními rameny. Pacientům s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali předchozí léčbu, byl podáván buď lenalidomid s dexamethasonem, nebo jen dexamethason samotný.

Ze 353 pacientů ve studiích MM-009 a MM-010 užívajících lenalidomid/dexamethason bylo 45,6 % ve věku 65 let nebo starších. Ze 704 pacientů hodnocených ve studiích MM-009 a MM-010 bylo 44,6 % ve věku 65 let nebo starších.

V obou studiích užívali pacienti v ramni lenalidomid/dexamethason (len/dex) 25 mg lenalidomidu perorálně jednou denně 1. - 21. den a odpovídající placebové tobolky jednou denně 22. - 28. den každého 28denního cyklu. Pacienti v rameni placebo/dexamethason (placebo/dex) užívali 1 tobolku placeba 1. - 28. den každého 28denního cyklu. Pacienti v obou léčebných skupinách užívali perorálně 40 mg dexamethasonu jednou denně 1. - 4., 9. - 12. a 17. - 20. den každého 28denního cyklu po první 4 cykly terapie. Dávka dexamethasonu byla po uplynutí 4 cyklů snížena na 40 mg jednou denně 1. - 4. den každého 28denního cyklu. V obou studiích léčba pokračovala až do progresse nemoci. V obou studiích byly povoleny úpravy dávek na základě klinických a laboratorních nálezů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla doba do progresse (time to progression, TTP). Celkem bylo v rámci studie MM-009 hodnoceno 353 pacientů; 177 v rameni len/dex a 176 v rameni placebo/dex. Ve studii MM-010 bylo celkem hodnoceno 351 pacientů; 176 v rameni len/dex a 175 v rameni placebo/dex.

V obou studiích byly počáteční demografické parametry a parametry vztahující se k onemocnění u skupin len/dex a placebo/dex srovnatelné. Obě populace pacientů vykazovaly medián věku 63 let a srovnatelný poměr mužů a žen. Stav dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) byl u obou ramen srovnatelný, stejně jako počet a typ předchozích terapií.

Podle plánu prováděná prozatímní analýza obou studií ukázala, že kombinace len/dex je statisticky významně superiorní ($p < 0,00001$) než dexamethason samotný, co se týče primárního cílového parametru účinnosti, TTP (medián délky pokračovací léčby činil 98,0 týdnů). Četnost úplných odpovědí a celkový výskyt odpovědí v rameni len/dex byla také významně vyšší než v rameni placebo/dex, a to v obou studiích. Výsledky těchto analýz následně vedly k odslepení obou studií, aby pacienti ve skupině placebo/dex mohli užívat léčbu kombinací len/dex.

Rozšířená následná analýza účinnosti byla provedena se střední dobou pokračovací léčby 130,7 týdne. Tabulka 11 souhrnně uvádí výsledky analýzy účinnosti pokračovací léčby – souhrnné studie MM-009 a MM-010.

V této souhrnné rozšířené analýze pokračovací léčby činil medián TTP 60,1 týdne (95% interval spolehlivosti: 44,3; 73,1) u pacientů léčených len/dex ($n = 353$) oproti 20,1 týdnům (95% interval spolehlivosti: 17,7; 20,3) u pacientů léčených placebem/dex ($n = 351$). Medián přežití bez progresse (progression free survival) činil 48,1 týdne (95% interval spolehlivosti: 36,4; 62,1) u pacientů léčených len/dex oproti 20,0 týdnům (95% interval spolehlivosti: 16,1; 20,1) u pacientů léčených placebem/dex. Medián délky léčby byl 44,0 týdny (min: 0,1, max: 254,9) pro len/dex 23,1 týdne (min: 0,3; max: 238,1) pro placebo/dex. Výskyt úplných odpovědí (CR), částečných odpovědí (PR) a celkový výskyt odpovědí (CR+PR) ve skupině len/dex zůstává významně vyšší než ve skupině placebo/dex, a to v obou studiích. Medián celkového přežití (overall survival) v rozšířené analýze pokračovací léčby souhrnných studií je 164,3 týdny (95% interval spolehlivosti: 145,1; 192,6) u pacientů léčených len/dex oproti 136,4 týdnům (95% interval spolehlivosti: 113,1; 161,7) u pacientů léčených placebem/dex. Ačkoli 170 z 351 pacientů randomizovaných k léčbě placebem/dex dostávalo po progresi onemocnění nebo odslepení studií lenalidomid, souhrnná analýza celkového přežití prokázala statisticky významný prospěch v přežití u ramene původně léčeného len/dex oproti rameni léčenému placebem/dex ($HR = 0,833$, 95% interval spolehlivosti = $[0,687; 1,009]$, $p = 0,045$).

Tabulka 11. Souhrn výsledků z analýz účinnosti od data ukončení rozšířené pokračovací léčby – souhrnné studie MM-009 a MM-010 (ukončené 23. července 2008 a 2. března 2008 v tomto pořadí)

Cílový parametr	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	
Doba do události			HR [95% CI], p-hodnota ^a

Doba do progresu Medián [95% interval spolehlivosti], týdny	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426] p < 0,001
Přežití bez progresu Medián [95% interval spolehlivosti], týdny	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
Celkové přežití Medián [95% interval spolehlivosti], týdny Celkový výskyt přežití po 1 roce	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
Výskyt odpovědi			Poměr šancí (odds ratio) [95% interval spolehlivosti], p- hodnota^b
Celková odpověď [n, %] Úplná odpověď [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

^a: Dvoustranný log-rank test, který porovnává křivky přežívání mezi léčebnými rameny.

^b: Dvoustranný chí-kvadrát test s korekcí kontinuity

Myelodysplastický syndrom

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu byla hodnocena u pacientů s anémií závislou na transfuzi způsobenou myelodysplastickým syndromem s nízkým nebo středním-1 rizikem spojeným s cytogenetickou abnormalitou delecí 5q, s dalšími cytogenetickými abnormalitami nebo bez nich, ve dvou hlavních studiích: fáze 3, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie se 3 rameny dvou dávek perorálního lenalidomidu (10 mg a 5 mg) oproti placebu (MDS-004); a fáze 2, multicentrická, jednoramenná, otevřená studie lenalidomidu (10 mg) (MDS-003).

Výsledky prezentované níže představují populaci intent-to-treat studovanou v MDS-003 a MDS-004; s výsledky v izolované subpopulaci Del (5q) jsou také uvedeny samostatně.

Ve studii MDS-004, ve které bylo 205 pacientů rovnoměrně randomizováno k léčbě lenalidomidem v dávce 10 mg, 5 mg nebo placebem, sestávala primární analýza účinnosti ze srovnání výskytu odpovědi na nezávislost na transfuzi ve skupinách s 10 mg a 5 mg lenalidomidu ve srovnání s placebem (dvojitě zaslepená fáze 16 až 52 týdnů a otevřená až do celkem 156 týdnů). Pacienti, kteří neměli po 16 týdnech známky alespoň malé erytroidní odpovědi, měli být z léčby vyřazeni. Pacienti, u nichž byla prokázána alespoň malá erytroidní odpověď, mohli pokračovat v léčbě až do relapsu, progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacienti, kteří původně dostávali placebo nebo 5 mg lenalidomidu a nedosáhli alespoň mírné erytroidní odpovědi po 16 týdnech léčby, směli přejít z placeba na 5 mg lenalidomidu nebo pokračovat v léčbě lenalidomidem ve vyšší dávce (5 mg až 10 mg).

Ve studii MDS-003, ve které 148 pacientů dostávalo lenalidomid v dávce 10 mg, spočívala primární analýza účinnosti v hodnocení účinnosti léčby lenalidomidem k dosažení zlepšení hematopoézy u subjektů s myelodysplastickým syndromem s nízkým nebo středním-1 rizikem.

Tabulka 12. Souhrn výsledků účinnosti - studie MDS-004 (dvojitě zaslepená fáze) a MDS-003, ITT populace

Cílový parametr	MDS-004 n = 205			MDS-003 n = 148
	10 mg [†] n = 69	5 mg ^{††} n = 69	Placebo* n = 67	10 mg n = 148
Nezávislost na transfuzi (≥ 182 dnů) [#]	38 (5,1%)	24 (3,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)

Nezávislost na transfuzi (≥ 56 dnů) #	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Medián doby do dosažení nezávislosti na transfuzi (týdny)	4,6	4,1	0,3	4,1
Medián doby trvání nezávislosti na transfuzi (týdny)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Střední nárůst v Hgb, g/dL	6,4	5,3	2,6	5,6

† Subjekty léčené lenalidomidem v dávce 10 mg ve 21 dnech 28denních cyklů

†† Subjekty léčené lenalidomidem v dávce 5 mg ve 28 dnech 28denních cyklů

* Většina pacientů užívajících placebo přerušila dvojité zaslepenou léčbu kvůli nedostatečné účinnosti po 16 týdnech léčby před vstupem do otevřené fáze

Souvisí se zvýšením Hgb o ≥ 1 g / dl

∞ Nebylo dosaženo (tj. medián nebyl dosažen)

Ve studii MDS-004 dosáhl signifikantně větší podíl pacientů s myelodysplastickým syndromem primárního cílového parametru nezávislosti na transfuzi (> 182 dní) při dávce 10 mg lenalidomidu ve srovnání s placebem (55,1% vs. 6,0%). Z 47 pacientů s cytogenetickou abnormalitou izolovanou Del (5q) a léčených lenalidomidem v dávce 10 mg dosáhlo nezávislosti na transfuzi erytrocytů 27 pacientů (57,4%).

Medián doby do nezávislosti na transfuzi v rameni s lenalidomidem v dávce 10 mg byl 4,6 týdne. Medián doby trvání nezávislosti na transfuzi nebyl dosažen v žádném z léčebných ramen, měl by však u subjektů léčených lenalidomidem překročit 2 roky. Medián zvýšení hemoglobinu (Hgb) od výchozí hodnoty v rameni s 10 mg byl 6,4 g / dl.

Mezi další cílové parametry studie patřila cytogenetická odpověď (v 10mg rameni byly hlavní a menší cytogenetické odpovědi pozorovány u 30,0% respektive 24,0% subjektů), hodnocení kvality života související se zdravím (HRQoL) a progresu k akutní myeloidní leukémii. Výsledky cytogenetické odpovědi a HRQoL byly konzistentní se zjištěními primárního cílového parametru a ve prospěch léčby lenalidomidem ve srovnání s placebem.

Ve studii MDS-003 dosáhla velká část pacientů s myelodysplastickými syndromy nezávislosti na transfuzi (> 182 dnů) na 10 mg lenalidomidu (58,1%). Medián doby do nezávislosti na transfuzi byl 4,1 týdne. Medián doby nezávislosti na transfuzi byl 114,4 týdnů. Medián zvýšení hemoglobinu (Hgb) byl 5,6 g / dl. Hlavní a menší cytogenetické odpovědi byly pozorovány u 40,9%, respektive 30,7% subjektů.

Velká část subjektů zařazených do MDS-003 (72,9%) a MDS-004 (52,7%) dostávala předchozí látky stimulující erytropoézu.

Lymfom z pláštěvých buněk

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu byla hodnocena u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk v multicentrické, randomizované otevřené studii fáze 2 oproti monoterapii dle volby zkoušejícího u pacientů, kteří byli refrakterní k poslednímu režimu léčby nebo u nichž došlo k relapsu jednou až třikrát (studie MCL-002).

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří byli ve věku nejméně 18 let s histologicky prokázaným a na CT měřitelným onemocněním MCL. Pacienti museli podstoupit adekvátní předchozí léčbu alespoň jedním předchozím kombinovaným chemoterapeutickým režimem. V době zařazení do studie museli být pacienti také nezpůsobilí pro intenzivní chemoterapii a/nebo transplantaci. Pacienti byli randomizováni v poměru 2: 1 do ramene s lenalidomidem nebo do kontrolního ramene. Léčba zvolená zkoušejícím byla vybrána před randomizací a sestávala z monoterapie buď chlorambucilem, cytarabinem, rituximabem, fludarabinem nebo gemcitabinem.

Lenalidomid byl podáván perorálně v dávce 25 mg jednou denně po dobu prvních 21 dnů (D1 až D21) opakujících se 28denních cyklů až do progresu nebo nepříjemné toxicity. Pacienti se středně těžkou

renální nedostatečností měli dostávat nižší počáteční dávku 10 mg lenalidomidu denně ve stejném schématu.

Výchozí demografické údaje byly srovnatelné mezi ramenem s lenalidomidem a kontrolním ramenem. Obě populace pacientů vykazovaly střední věk 68,5 roku se srovnatelným poměrem mužů a žen. Výkonnostní stav ECOG byl mezi oběma skupinami srovnatelný, stejně jako počet předchozích terapií.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii MCL-002 bylo přežití bez progresse (PFS).

Výsledky účinnosti pro populaci Intent-to-Treat (ITT) byly posouzeny nezávislou kontrolní komisí (IRC) a jsou uvedeny v tabulce 13 níže.

Tabulka 13. Souhrn výsledků účinnosti - studie MCL-002, ITT populace

	Rameno s lenalidomidem n = 170	Kontrolní rameno n = 84
PFS		
PFS, medián^a [95% CI]^b (týdnů)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekvenční HR [95% CI]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekvenční test log-rank, p-hodnota^c	0,004	
Odpověď^a, n (%)		
Kompletní odpověď (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Částečná odpověď (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabilizace onemocnění (SD) ^b	50 (29,4)	44 (5,4)
Progresivní onemocnění (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Nedokončeno/chybí	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95% CI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-hodnota^c	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95% CI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-hodnota^c	0,043	
Trvání odpovědi, medián^a [95% CI] (týdny)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Celkové přežití		
HR [95% CI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rank test, p-hodnota	0,520	

CI = interval spolehlivosti; CRR = výskyt úplné odpovědi; CR = úplná odpověď; CRu = nepotvrzená úplná odpověď; DMC = Výbor pro monitorování dat; ITT = intent-to-treat; HR = poměr rizik; KM = Kaplan-Meier; MIPI = mezinárodní prognostický index lymfomu z pláštěvých buněk; NA = nepoužije se; ORR = celková výskyt odpovědi; PD = progresivní onemocnění; PFS = přežití bez progresse; PR = částečná odpověď; SCT = transplantace kmenových buněk; SD = stabilní onemocnění; SE = standardní chyba.

^a Medián byl založen na odhadu KM.

^b Rozsah byl vypočítán jako 95% CI okolo mediánu doby přežití.

^c Průměr a medián jsou jednorozměrné statistiky bez úpravy pro cenzorování.

^d Proměnné stratifikace zahrnovaly dobu od diagnózy do první dávky (<3 roky a ≥ 3 roky), dobu od poslední předchozí systémové léčby lymfomu do první dávky (<6 měsíců a ≥ 6 měsíců), předchozí SCT (ano nebo ne) a MIPI na počátku (nízké, střední a vysoké riziko).

^e Sekvenční test byl založen na váženém průměru statistiky testu log-rank s použitím nestratifikovaného log-rank testu pro zvětšení velikosti vzorku a nestratifikovaného log-rank testu primární analýzy. Váhy jsou založeny na pozorovaných událostech v době, kdy se konalo třetí setkání DMC, a na základě rozdílu mezi pozorovanými a očekávanými příhodami v době primární analýzy. Je uvedena související sekvenční HR a odpovídající 95% CI.

Ve studii MCL-002 v ITT populaci došlo k celkovému zjevnému nárůstu úmrtí během 20 týdnů v rameni s lenalidomidem 22/170 (13 %) oproti 6/84 (7 %) v kontrolním rameni. U pacientů s vysokou nádorovou zátěží byly odpovídající údaje 16/81 (20 %) a 2/28 (7 %) (viz bod 4.4).

Folikulární lymfom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu v kombinaci s rituximabem versus rituximab a placebo byly hodnoceny u pacientů s relabujícím/refrakterním iNHL, včetně FL, v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii fáze 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Celkem 358 pacientů ve věku nejméně 18 let s histologicky potvrzeným MZL nebo FL stupně 1, 2 nebo 3a (CD20+ zjištěné průtokovou cytometrií nebo histochemicky) bylo dle hodnocení zkoušejícího nebo místního patologa randomizováno v poměru 1:1. Pacienti byli dříve léčeni nejméně jednou předcházející systémovou chemoterapií, imunoterapií nebo chemoimunoterapií.

Lenalidomid byl podáván perorálně v dávce 20 mg jednou denně prvních 21 dní opakovaných 28denních cyklů nebo do výskytu nepříjemné toxicity. Dávka rituximabu byla 375 mg/m² každý týden v 1. cyklu (1., 8., 15. a 22. den) a 1. den každého 28denního cyklu ve 2. až 5. cyklu. Všechny výpočty dávek rituximabu byly založeny na ploše tělesného povrchu pacienta (body surface area, BSA) při použití skutečné tělesné hmotnosti pacienta.

Základní demografické charakteristiky a charakteristiky vztahující se k onemocnění byly mezi 2 léčebnými skupinami obdobné.

Primárním cílem studie bylo srovnat účinnost lenalidomidu v kombinaci s rituximabem a placebem u pacientů s relabujícím/refrakterním FL stupně 1, 2 nebo 3a nebo MZL. Stanovení účinnosti bylo založeno na PFS jako primárním cílovém parametru hodnoceného IRC za použití kritérií Mezinárodní pracovní skupiny (International Working Group, IWG) z roku 2007, ale bez pozitronové emisní tomografie (positron emission tomography, PET).

Sekundárními cíli studie bylo srovnat bezpečnost lenalidomidu v kombinaci s rituximabem s rituximabem a placebem. Dalšími sekundárními cíli bylo porovnat účinnost rituximabu a lenalidomidu versus rituximabu a placeba za použití následujících dalších parametrů účinnosti: celkový výskyt odpovědi (ORR), výskyt CR a trvání odpovědi (DoR) podle IWG 2007 bez PET, a OS.

Výsledky z celkové populace zahrnující pacienty s FL a MZL ukázaly, že při mediánu následného sledování 28,3 měsíce splnila studie primární cílový parametr PFS s poměrem rizika (HR) (95% interval spolehlivosti [CI]) 0,45 (0,33;0,61), p-hodnota < 0,0001. Výsledky účinnosti v populaci s folikulárním lymfomem jsou prezentovány v tabulce 14.

Tabulka 14: Souhrn údajů o účinnosti u pacientů s folikulárním lymfomem- studie CC-5013-NHL-007

	FL (n = 295)	
	Lenalidomid a Rituximab (n = 147)	Placebo a Rituximab (n = 148)
Přežití bez progresu (PFS) (Pravidla pro cenzorování upravená dle EMA)		
Medián PFS ^a (95% CI) (měsíce)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-hodnota	< 0,0001 ^c	
Objektivní odpověď^d (CR +PR), n (%) <u>(IRC, 2007</u> <u>IWGRC)</u> 95% CI ^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Úplná odpověď^d, n (%) <u>(IRC, 2007</u> <u>IWGRC)</u> 95% CI ^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Trvání odpovědi^d (medián) (měsíce) 95% CI ^a	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Celkové přežití^{d,e} (OS)		

Výskyt OS v 5 letech, n (%)	126 (85,9)	114 (77,0)
95% CI	(78,6, 90,9)	(68,9, 83,3)
HR [95% CI]	0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Následné sledování		
Medián trvání sledování (min, max) (měsíce)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

^a Medián je založen na Kaplan-Meierově odhadu.

^b Poměr rizika a jeho interval spolehlivosti byly odhadnuty na základě nestratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik.

^c p-hodnota je založená na log-rank testu

^d Sekundární a exploratorní cílové parametry nejsou α -kontrolovány

^e S mediánem následného sledování 66,14 měsíce bylo zaznamenáno 19 úmrtí ve skupině R² a 38 úmrtí v kontrolním rameni.

^f Exaktní interval spolehlivosti pro binomickou distribuci.

Folikulární lymfom u pacientů refrakterních k rituximabu

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Do úvodního léčebného období s 12 cykly léčby lenalidomidem plus rituximabem bylo zařazeno celkem 232 pacientů ve věku nejméně 18 let s histologicky potvrzeným FL (stupně 1, 2 nebo 3a) nebo MZL, dle hodnocení zkoušejícího nebo místního patologa. Pacienti, kteří dosáhli CR/CRu, PR nebo SD do konce období indukční léčby, byli randomizováni ke vstupu do udržovacího léčebného období. Všichni pacienti zařazení do studie museli být dříve léčeni nejméně jednou předcházející systémovou léčbou lymfomu. Na rozdíl od studie NHL-007 zahrnovala studie NHL-008 pacienty, kteří byli refrakterní k rituximabu (žádná odpověď nebo relaps během 6 měsíců po léčbě rituximabem nebo pacienti dvojité refrakterní k rituximabu a chemoterapii).

Během období počáteční léčby byl lenalidomid podáván v dávce 20 mg 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů až po 12 cyklů nebo do výskytu nepřijatelné toxicity, do odvolání souhlasu nebo do progresu onemocnění. Dávka rituximabu byla 375 mg/m² každý týden v 1. cyklu (1., 8., 15. a 22. den) a 1. den každého druhého 28denního cyklu (3., 5., 7., 9. a 11. cyklus) až po 12 cyklů léčby. Všechny výpočty dávek rituximabu byly založeny na ploše tělesného povrchu pacienta (body surface area, BSA) při použití skutečné tělesné hmotnosti pacienta.

Uvedené údaje jsou založeny na prozatímní analýze se zaměřením na období počáteční léčby v jednom rameni. Stanovení účinnosti je založeno na ORR stanoveného pomocí nejlepší odpovědi jako primárního cílového parametru za použití úpravy kritérií odpovědi podle mezinárodní pracovní skupiny (IWGRC) z roku 1999. Sekundárním cílem bylo vyhodnotit další parametry účinnosti, např. DoR.

Tabulka 15: Souhrn údajů celkové účinnosti (období indukční léčby) - studie CC-5013-NHL-008

	Všichni pacienti				Pacienti s FL	
	Celkem n=187 ^a	Refrakterní k rituximabu: Ano n=77	Refrakterní k rituximabu: Ne n=110		Refrakterní k rituximabu: Ano n=60	Refrakterní k rituximabu: Ne n=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (7,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Počet pacientů s odpovědí	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% pacientů s DoR ^b ≥ 6 měsíců (95% CI) ^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)

% pacientů s DoR^b ≥ 12 měsíců (95% CI)^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)
--	------------------------------	------------------------------	------------------------------	----------------------------------	------------------------------	------------------------------

CI = interval spolehlivosti; DOR = trvání odpovědi; FL = folikulární lymfom

^a Základní analyzovanou populací v této studii je populace hodnotitelná z hlediska účinnosti indukční léčby (induction efficacy evaluable, IEE)

^b Trvání odpovědi je definováno jako dobu (v měsících) od úvodní odpovědi (alespoň PR) do zdokumentované progresie onemocnění nebo úmrtí, cokoliv nastalo dříve.

^c Statistické údaje získané na základě Kaplanovy-Meierovy metody. 95% CI je založené na vzorci dle Greenwooda.

Poznámky: Analýza se provádí pouze u pacientů, kteří dosáhli PR nebo lepší odpovědi po datu první dávky indukčního období a před obdobím jakékoliv udržovací léčby a jakoukoliv následnou terapií lymfomu v indukčním období. Procentuální hodnota je založena na celkovém počtu pacientů s odpovědí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) udělila specifickou výjimku referenčnímu léčivému přípravku obsahujícímu lenalidomid, která se vztahuje na všechny podskupiny pediatrické populace v indikaci nádorová onemocnění ze zralých B buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lenalidomid má asymetrický atom uhlíku a může proto existovat ve dvou opticky účinných formách, S(-) a R(+). Lenalidomid se vyrábí jako racemická směs obou. Lenalidomid je obecně rozpustnější v organických rozpouštědlech, ale největší rozpustnost jeví v 0,1N pufru HCl.

Absorpce

Lenalidomid je u zdravých dobrovolníků po perorálním podání na lačno rychle absorbován a maximální plazmatické koncentrace dosahuje po 0,5 až 2 hodinách po podání. U pacientů i u zdravých dobrovolníků roste maximální koncentrace (C_{max}) a plocha pod křivkou koncentrací v čase (AUC) úměrně se zvyšováním dávky. Opakované dávky nezpůsobují výraznou kumulaci léčivého přípravku. Relativní expozice S- a R- enantiomerům lenalidomidu v plazmě je přibližně 56 % a 44 % v uvedeném pořadí.

Při souběžném podávání stravy s vysokým obsahem tuku a vysoce kalorické stravy u zdravých dobrovolníků dochází ke snížení rozsahu absorpce, což je důvodem přibližně 20% poklesu plochy pod křivkou koncentrace-času (AUC) a 50 % poklesu u C_{max} v plazmě. V hlavních registračních studiích u pacientů s mnohočetným myelomem a myelodysplastickými syndromy, při kterých byla stanovena účinnost a bezpečnost lenalidomidu, byl však léčivý přípravek podáván bez ohledu na příjem potravy. Lenalidomid tedy lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Populační farmakokinetické analýzy naznačují, že rychlost perorální absorpce lenalidomidu je u pacientů s MM, MDS a MCL podobná.

Distribuce

Vazba lenalidomidu značeného izotopem ^{14}C na plazmatické proteiny *in vitro* byla slabá; průměrná vazba činila 23 % u pacientů s mnohočetným myelomem a 29 % u zdravých dobrovolníků.

Lenalidomid je přítomen ve spermatu člověka (< 0,01 % dávky) po podání 25 mg/den a léčivý přípravek je ve spermatu zdravého dobrovolníka nedetekovatelný 3 dny po ukončení užívání látky (viz bod 4.4).

Biotransformace a eliminace

Výsledky metabolických studií *in vitro* na lidském materiálu naznačují, že lenalidomid není metabolizován enzymy cytochromu P450, což naznačuje, že podání lenalidomidu spolu s léčivými přípravky inhibujícími enzymy cytochromu P450 pravděpodobně nepovede u člověka k metabolickým interakcím léčivých přípravků. Studie *in vitro* naznačují, že lenalidomid nemá inhibiční účinek na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ani UGT1A1. Proto je nepravděpodobné, že by lenalidomid vyvolal klinicky významné interakce léčivých přípravků při podávání se substráty těchto enzymů.

Studie provedené *in vitro* naznačují, že lenalidomid není substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportních proteinů mnohočetné lékové rezistence (MRP) MRP1, MRP2 nebo MRP3, přenašečů organických aniontů (OAT) OAT1 a OAT3, transportního polypeptidu organických aniontů 1B1 (OATP1B1), přenašečů organických kationtů (OCT) OCT1 a OCT2, proteinu mnohočetné lékové a toxinové extruze (MATE – multidrug and toxin extrusion) MATE1 a neobvyklých přenašečů organických kationtů (OCTN) OCTN1 a OCTN2.

In vitro studie naznačují, že lenalidomid nevykazuje inhibiční účinek na exportní pumpu žlučových solí u člověka (BSEP – bile salt export pump), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 a OCT2.

Větší část lenalidomidu je vylučována ledvinami. Podíl renálního vylučování na celkové clearance byl u osob s normální funkcí ledvin 90 %, 4 % lenalidomidu bylo vylučováno stolicí.

Lenalidomid je velmi slabě metabolizován, neboť 82 % dávky je vylučováno v nezměněné formě močí. Hydroxylenalidomid představuje 4,59 % a N-acetyllenalidomid 1,83 % z vyloučené dávky. Renální clearance lenalidomidu přesahuje rychlost glomerulární filtrace, a proto je aspoň do jisté míry aktivně secernován.

Při dávkách 5 až 25 mg/den činí poločas v plazmě u zdravých dobrovolníků přibližně 3 hodiny a u pacientů s mnohočetným myelomem, myelodysplastickými syndromy nebo lymfomem z pláštěvých buněk se pohyboval v rozmezí 3 až 5 hodin.

Starší osoby

Nebyly provedeny žádné zvláštní klinické studie zaměřené na hodnocení farmakokinetiky lenalidomidu u starších osob. Analýzy farmakokinetiky populací zahrnovaly pacienty ve věkovém rozmezí 39 až 85 let a naznačují, že věk neovlivňuje clearance lenalidomidu (expozici v plazmě). U starších pacientů je snížení funkce ledvin pravděpodobnější, proto je třeba při volbě dávky postupovat opatrně a je vhodné funkci ledvin sledovat.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika lenalidomidu byla hodnocena u subjektů s poruchou funkce ledvin v důsledku nemaligních stavů. V této studii byly použity dvě metody klasifikace renální funkce: renální clearance kreatininu měřená za 24 hodin a odhad clearance kreatininu podle Cockcroft-Gaultova vzorce. Výsledky naznačují, že s klesající funkcí ledvin (< 50 ml/min) úměrně klesá celková clearance lenalidomidu s následným nárůstem AUC. Hodnota AUC byla zvýšena přibližně 2,5násobně u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, 4násobně u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin a 5násobně u subjektů v konečném stadiu onemocnění ledvin v porovnání se skupinou zahrnující subjekty s normální funkcí ledvin i subjekty s lehkou poruchou funkce ledvin. Poločas lenalidomidu se zvýšil z přibližně 3,5 hodin u pacientů s clearance kreatininu > 50 ml/min na více než 9 hodin u pacientů se sníženou funkcí ledvin (< 50 ml/min). Porucha funkce ledvin neměla vliv na absorpci lenalidomidu po perorálním podání. Hodnoty C_{max} byly u zdravých jedinců a pacientů s poruchou funkce ledvin podobné. Přibližně 30 % léčivého přípravku distribuovaného v těle bylo vyloučeno v průběhu jedné 4hodinové dialýzy. Doporučené úpravy dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou popsány v bodu 4.2.

Porucha funkce jater

Analýzy farmakokinetiky populací zahrnovaly pacienty s lehkou poruchou funkce jater ($n = 16$, celkový bilirubin > 1 až $\leq 1,5 \times$ horní hranice normálu nebo AST > horní hranice normálu) a naznačují, že lehká porucha funkce jater neovlivňuje clearance lenalidomidu (expozici v plazmě). Nejsou dostupné žádné údaje týkající se pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater.

Další vnitřní faktory

Analýzy farmakokinetiky populací naznačují, že tělesná hmotnost (33-135 kg), pohlaví, rasa a typ hematologických malignit (MM, MDS nebo MCL) nemají klinicky významný vliv na clearance lenalidomidu u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byla provedena studie embryofetálního vývoje na opicích, kterým byl podáván lenalidomid v dávkách od 0,5 mg/kg/den až po 4 mg/kg/den. Výsledky této studie naznačují, že lenalidomid způsobuje vnější malformace zahrnující neprůchodný anální otvor a malformace horních a dolních končetin (zahnuté, zkrácené, deformované, zkroucené a/nebo chybějící části končetin, oligo- a/nebo polydaktylie) u potomků samic opic, které během gravidity dostávaly tuto léčivou látku.

U jednotlivých plodů byly též pozorovány různé viscerální účinky (změny barvy, červená ložiska na různých orgánech, malé bezbarvé části tkáně nad atrioventrikulární chlopní, malý žlučník, zdeformovaná bránice).

Lenalidomid má potenciál akutně toxických účinků; minimální letální dávky po perorálním podání u hlodavců byly > 2 000 mg/kg/den. Opakované perorální podání 75, 150 a 300 mg/kg/den potkanům po dobu až 26 týdnů přineslo reverzibilní a s léčbou související nárůst v mineralizaci v ledvinných pánvičkách u všech 3 dávek, zejména u samic. Za hladinu bez jakýchkoli nežádoucích účinků (No observed adverse effect level, NOAEL) byla považována hodnota nižší než 75 mg/kg/den, a tato hodnota je přibližně 25násobně vyšší než denní expozice u člověka (stanovena na základě AUC expozice). Opakované perorální dávky 4 a 6 mg/kg/den u opic po dobu až 20 týdnů způsobily mortalitu a významné toxické účinky (podstatný úbytek tělesné hmotnosti, snížení počtů erytrocytů, leukocytů a trombocytů, krvácení řady orgánů, zánět gastrointestinálního traktu a atrofii kostní dřeně a lymfatické tkáně). Opakované perorální podávání 1 a 2 mg/kg/den opicím po dobu až 1 roku mělo za následek reverzibilní změny celularity kostní dřeně, mírný pokles poměru myeloidních/erytroidních buněk a atrofii thymu. Při dávce 1 mg/kg/den, přibližně odpovídající stejné dávce u člověka na základě srovnání AUC, byla zjištěna mírná suprese počtu leukocytů.

Studie mutagenity *in vitro* (bakteriální mutace, lidské lymfocyty, lymfom u myši, transformace embryonálních buněk syrského křečka) a *in vivo* (mikronukleus u potkanů) neodhalily žádné účinky na úrovni genu ani chromozomu související s lékem. Studie kancerogenity nebyly provedeny.

Studie vývojové toxicity byly předtím prováděny u králíků. V těchto studiích byly králíkům perorálně podávány dávky 3, 10 a 20 mg/kg/den. Nepřítomnost středního plicního laloku byla pozorována při dávce 10 a 20 mg/kg/den s četností závislou na dávce. Dislokace ledvin byla pozorována při dávce 20 mg/kg/den. Přestože byly tyto účinky zjištěny při koncentracích toxických pro matku, účinek mohl být i přímý. Odchytky ve stavbě kostry a měkkých tkání plodu byly při dávkách 10 a 20 mg/kg/den zjištěny také.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mannitol (E 421)
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Kyselina vinná (E 334)
Glycerol-dibehenát

Tobolka

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrdé tobolky

Hypromelosa

Karagenan (E 407)

Chlorid draselný (E 508)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Indigokarmín (E 132)

Potiskový inkoust:

- šelak (E 904)

- černý oxid železitý (E 172)

Lenalidomid Krka 5 mg tvrdé tobolky

Hypromelosa

Karagenan (E 407)

Chlorid draselný (E 508)

Oxid titaničitý (E 171)

Indigokarmín (E 132)

Potiskový inkoust:

- šelak (E 904)

- černý oxid železitý (E 172)

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrdé tobolky

Hypromelosa

Karagenan (E 407)

Chlorid draselný (E 508)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust:

- šelak (E 904)

- povidon

- oxid titaničitý (E 171)

Lenalidomid Krka 10 mg tvrdé tobolky

Hypromelosa

Karagenan (E 407)

Chlorid draselný (E 508)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Indigokarmín (E 132)

Potiskový inkoust:

- šelak (E 904)

- povidon

- oxid titaničitý (E 171)

Lenalidomid Krka 15 mg tvrdé tobolky

Hypromelosa

Karagenan (E 407)

Chlorid draselný (E 508)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Indigokarmín (E 132)

Potiskový inkoust:

- šelak (E 904)
- černý oxid železitý (E 172)

Lenalidomid Krka 20 mg tvrdé tobolky

Hypromelosa

Karagenan (E 407)

Chlorid draselný (E 508)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Indigokarmín (E 132)

Potiskový inkoust:

- šelak (E 904)
- černý oxid železitý (E 172)

Lenalidomid Krka 25 mg tvrdé tobolky

Hypromelosa

Karagenan (E 407)

Chlorid draselný (E 508)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust:

- šelak (E 904)
- povidon
- oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jednodávkový odlupovací kalendářní blistr (OPA/Al/PVC//PET/Al): 7 x 1 nebo 21 x 1 tvrdá tobolka v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otvírat ani drtit. Pokud se prášek lenalidomidu dostane do kontaktu s kůží, je nutné ji okamžitě a důkladně umýt mýdlem a vodou. Pokud se lenalidomid dostane do kontaktu se sliznicemi, je nutné postižená místa důkladně opláchnout vodou.

Zdravotníci pracovníci a ošetřovatelé mají při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Rukavice mají být následně opatrně sejmuty, tak aby se zabránilo kontaktu s kůží, vloženy do uzavíratelného plastového polyetylenového sáčku a zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Poté je třeba si důkladně umýt ruce mýdlem a vodou. Ženy, které jsou těhotné,

nebo mohou být těhotné, nesmí manipulovat s blistrem nebo tobolkou (viz bod 4.4).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/001

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/002

Lenalidomid Krka 5 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/003

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/004

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/005

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/006

Lenalidomid Krka 10 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/007

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/008

Lenalidomid Krka 15 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/009

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/010

Lenalidomid Krka 20 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/011

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/012

Lenalidomid Krka 25 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/013

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/014

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. 2. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

KRKA – FARMA d.o.o.
V. Holjevca 20/E
10450 Jastrebarsko
Chorvatsko

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**
1. Držitel rozhodnutí o registraci si musí nechat schválit konkrétní body systému kontrolovaného přístupu národní lékovou agenturou a musí takový systém celonárodně implementovat, aby

zajistil že:

- Před předepisováním (a, pokud je to relevantní, po domluvě s národní lékovou agenturou, před vydáváním) bude všem zdravotnickým pracovníkům, kteří budou předepisovat (a vydávat) přípravek Lenalidomid Krka, poskytnut edukační balíček pro zdravotnické pracovníky obsahující:
 - Edukační brožuru pro zdravotnické pracovníky
 - Edukační brožury pro pacienty
 - Kartu pacienta
 - Formuláře obeznámení s riziky
 - Informaci o tom, kde lze nalézt nejnovější souhrn údajů o přípravku (SmPC).
- 2. Držitel rozhodnutí o registraci musí implementovat program prevence početí (PPP) v každém členském státě. Podrobnosti PPP se dohodnou s příslušným orgánem v každém členském státě a zavedou před uvedením léčivého přípravku na trh.
- 3. Držitel rozhodnutí o registraci se na konečném znění textu Informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky a edukačního balíčku pro zdravotnické pracovníky dohodne s národní lékovou agenturou v každém členském státě před uvedením léčivého přípravku na trh a zajistí, že materiály budou obsahovat klíčové prvky popsané níže.
- 4. Držitel rozhodnutí o registraci se dohodne na zavedení systému kontrolovaného přístupu v každém členském státě.

Klíčové prvky které budou zahrnuty

Edukační balíček pro zdravotnické pracovníky

Vzdělávací materiály pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující prvky:

Edukační brožura pro zdravotnické pracovníky

- Stručná informace o lenalidomidu
- Maximální délka předepsané léčby
 - 4 týdny pro ženy, které mohou otěhotnět
 - 12 týdnů pro muže a ženy, které nemohou otěhotnět
- Potřebu vyhnout se expozici plodu z důvodu teratogenních účinků lenalidomidu u zvířat a očekávaných teratogenních účinků lenalidomidu u člověka
- Pokyny pro zacházení s blistrem nebo tobolkou přípravku Lenalidomid Krka pro zdravotnické pracovníky a pečovatele
- Povinnosti zdravotnických pracovníků, kteří hodlají předepisovat nebo vydávat přípravek Lenalidomid Krka
 - Nutnost poskytovat pacientům komplexní informace a poradenství
 - Pacienti musí být způsobilí dodržovat požadavky pro bezpečné použití přípravku Lenalidomid Krka
 - Nutnost poskytnout pacientům příslušnou vzdělávací brožuru pro pacienty, kartu pacienta a/nebo obdobný nástroj
- Poradenství související s bezpečností pro všechny pacienty
 - Popis rizika reakce vzplanutí tumoru u pacientů s MCL a FL
 - Popis rizika progresu do AML u pacientů s MDS, včetně četnosti výskytu v klinických studiích
 - Popis rizika SPM
 - Místní národně specifické požadavky pro předepisování přípravku Lenalidomid Krka
 - Informace o tom, že veškeré nepoužité tobolky mají být po skončení léčby navraceny do lékárny
 - Informace o tom, že během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu alespoň 7 dní od ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka nesmí pacient darovat krev
- Popis PPP a kategorizace pacientů na základě pohlaví a možnosti otěhotnění
 - Algoritmus pro implementaci PPP

- Definice žen, které mohou otěhotnět, a postup předepisujícího lékaře v případě, že si touto možností není jistý
- Poradenství související s bezpečností pro ženy, které mohou otěhotnět
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Popis PPP
 - Nutnost účinné antikoncepce (i u žen s amenoreou) a definice účinné antikoncepce
 - V případě nutnosti změnit nebo vysadit její dosavadní metodu antikoncepce má žena informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá lenalidomid
 - Lékaře, který jí předepisuje lenalidomid, že změnila nebo přestala užívat svou dosavadní metodu antikoncepce.
 - Režim těhotenských testů
 - Poradenství ohledně vhodných testů
 - Před zahájením léčby
 - Během léčby na základě metody antikoncepce
 - Po ukončení léčby
 - Nutnost okamžitého ukončení užívání přípravku Lenalidomid Krka při podezření na těhotenství
 - Nutnost okamžitě informovat ošetřujícího lékaře při podezření na těhotenství
- Poradenství související s bezpečností pro muže
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Nutnost používat kondomy, pokud je sexuální partnerka pacienta těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případech, kdy pacient podstoupil vazektomii)
 - Během léčby přípravkem Lenalidomid Krka
 - Po dobu nejméně 7 dnů po poslední dávce.
 - Informaci o tom, že nesmí darovat sperma ani spermie během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka
 - Pokud jeho partnerka otěhotní během užívání přípravku Lenalidomid Krka nebo krátce poté, co přestal užívat přípravek Lenalidomid Krka, má pacient okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře
- Požadavky v případě těhotenství
 - Pokyny k okamžitému ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka při podezření na těhotenství, pokud jde o pacientku
 - Nutnost odeslat pacientku lékaři se specializací nebo se zkušenostmi v oboru teratologie a s diagnostikou vrozených vad, který provede odborné vyšetření a poskytne potřebné poradenství
 - Místní kontaktní údaje pro okamžité hlášení jakéhokoli podezření na těhotenství
- Místní kontaktní údaje pro hlášení nežádoucích účinků

Edukační brožury pro pacienty

Edukační brožury pro pacienty by měly obsahovat 3 typy dokumentů:

- Brožura pro pacientky, které mohou otěhotnět, a jejich partnery
- Brožura pro pacientky, které nemohou otěhotnět
- Brožura pro pacienty (muže)

Všechny edukační brožury pro pacienty mají obsahovat následující prvky:

- Informaci o tom, že lenalidomid je teratogenní u zvířat a že se očekává, že bude teratogenní u člověka
- Popis karty pacienta a informace o její nezbytnosti
- Pokyny pro zacházení s přípravkem Lenalidomid Krka pro pacienty, pečovatele a rodinné příslušníky
- Národní nebo jiná specifická opatření týkající se předepisování přípravku Lenalidomid Krka, jež má být vydán
- Informaci o tom, že pacient nesmí dávat přípravek Lenalidomid Krka jakékoli jiné osobě

- Informaci o tom, že pacient nesmí darovat krev, a to během léčby (včetně období přerušení podávání dávky) a nejméně po dobu 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka
- Informaci o tom, že pacient musí informovat svého lékaře o jakýchkoli nežádoucích příhodách
- Informaci o tom, že veškeré nepoužité tobolky mají být po ukončení léčby vráceny do lékárny

V příslušných brožurách by měly být rovněž uvedeny následující informace:

Brožura pro pacientky, které mohou otěhotnět

- Nutnost vyhnout se expozici plodu
- Popis PPP
- Nutnost užívat účinnou antikoncepci včetně její a definice
- V případě nutnosti změnit nebo vysadit její dosavadní metodu antikoncepce má žena informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá lenalidomid
 - Lékaře, který jí předepisuje lenalidomid, že změnila nebo přestala užívat svou dosavadní metodu antikoncepce.
- Režim těhotenských testů
 - Před zahájením léčby
 - Během léčby (včetně období přerušení léčby), nejméně každé 4 týdny, s výjimkou případů potvrzené sterilizace podvázáním vejcovodů
 - Po ukončení léčby
- Nutnost okamžitého ukončení užívání přípravku Lenalidomid Krka při podezření na těhotenství
- Nutnost okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře při podezření na těhotenství

Brožura pro pacienty (muže)

- Nutnost vyhnout se expozici plodu
- Nutnost používat kondomy, pokud je sexuální partnerka pacienta těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případech, kdy pacient podstoupil vasektomii)
 - Během léčby přípravkem Lenalidomid Krka (včetně období přerušení léčby)
 - Po dobu nejméně 7 dnů po poslední dávce
- Pokud jeho partnerka otěhotní, má pacient okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře
- Informace o tom, že pacient nesmí darovat semeno nebo sperma, a to během léčby (včetně období přerušení podávání dávky) a nejméně po dobu 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka

Karta pacienta nebo obdobný nástroj

Karta pacienta musí obsahovat následující prvky:

- Potvrzení o provedení příslušného poradenství
- Dokumentace o stavu plodnosti pacientky
- Zaškrťovací rámeček (nebo podobný systém), který lékař zaškrtně, čímž potvrdí, že pacientka používá účinnou antikoncepci (jedná-li se o ženu, která může otěhotnět)
- Datum provedení těhotenských testů a jejich výsledky

Formuláře obeznámení s riziky

Mají existovat 3 typy dokumentů obeznámení s riziky:

- Pro ženy, které mohou otěhotnět
- Pro ženy, které nemohou otěhotnět
- Pro mužské pacienty

Všechny formuláře obeznámení s riziky mají obsahovat následující prvky:

- varování o tom, že přípravek Lenalidomid Krka je teratogenní
- poskytnutí adekvátního poradenství pacientům před zahájením léčby
- potvrzení o tom, že pacient rozumí riziku užívání lenalidomidu a opatření PPP

- datum, kdy bylo poskytnuto poradenství
- údaje o pacientovi, podpis a datum
- jméno předepisujícího lékaře, podpis a datum
- cíl tohoto dokumentu, tj. tak, jak uvedeno v PPP: „Cílem formuláře obeznámení s riziky je chránit pacienty, případně plody tím, že pacienti budou plně informováni a vědomi si rizika teratogenity a dalších nežádoucích účinků spojených s užíváním lenalidomidu. Tento formulář nepředstavuje smlouvu a nezprošťuje nikoho povinností týkající se bezpečného používání přípravku a prevence expozice plodu.”

Formuláře obeznámení s riziky pro pacientky, které mohou otěhotnět, mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientkou následující:
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Je-li těhotná nebo plánuje-li těhotenství, nesmí lenalidomid užívat
 - Pacientka chápe, že je nutné vyhnout se užívání lenalidomidu během těhotenství a že je nutné nepřetržitě dodržovat účinná antikoncepční opatření alespoň 4 týdny před začátkem léčby, během celého období léčby a alespoň 4 týdny po ukončení léčby.
 - Pacientka chápe, že pokud potřebuje změnit svou dosavadní metodu antikoncepce nebo ji vysadit, musí informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá přípravek Lenalidomid Krka.
 - Lékaře, který jí předepisuje přípravek Lenalidomid Krka, že změnila nebo přestala užívat svou dosavadní metodu antikoncepce.
 - Je si vědoma nutnosti těhotenských testů, tj. před léčbou, alespoň každé 4 týdny během léčby a po léčbě
 - Je si vědoma nutnosti okamžitého ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka při podezření na těhotenství
 - Je si vědoma nutnosti okamžitého kontaktování lékaře při podezření na těhotenství
 - Informaci o tom, že přípravek nesmí dávat jakékoli jiné osobě
 - Informaci o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka darovat krev
 - Informaci o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

Formuláře obeznámení s riziky pro pacientky, které nemohou otěhotnět, mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientkou následující:
 - Informaci o tom, že přípravek nesmí dávat jakékoli jiné osobě
 - Informaci o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka darovat krev
 - Informaci o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

Formuláře obeznámení s riziky pro mužské pacienty mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientem následující:
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Lenalidomid se nachází ve spermatu a je nezbytné používat kondom, pokud je jeho sexuální partnerka těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i když muž podstoupil vazektomii)
 - Pokud jeho partnerka otěhotní, musí okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře a musí vždy používat kondom
 - Informaci o tom, že přípravek nesmí dávat jakékoli jiné osobě
 - Informaci o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka darovat krev nebo sperma
 - Informaci o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrdé tobolky

lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidi hydrochloridum monohydricum odpovídající lenalidomidum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka

7 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

VAROVÁNÍ: Riziko závažného poškození plodu. Neužívejte v době těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat program prevence početí pro lenalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/001

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka 2,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 2,5 mg tobolky

lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohnout a odtrhnout.
2. Sloupnout.

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 5 mg tvrdé tobolky

lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidi hydrochloridum monohydricum odpovídající lenalidomidum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka

7 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

VAROVÁNÍ: Riziko závažného poškození plodu. Neužívejte v době těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat program prevence početí pro lenalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/003

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 5 mg tobolky

lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohnout a odtrhnout.
2. Sloupnout.

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrdé tobolky

lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidi hydrochloridum monohydricum odpovídající lenalidomidum 7,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka

7 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

VAROVÁNÍ: Riziko závažného poškození plodu. Neužívejte v době těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat program prevence početí pro lenalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/005

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka 7,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 7,5 mg tobolky

lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohnout a odtrhnout.
2. Sloupnout.

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 10 mg tvrdé tobolky

lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidi hydrochloridum monohydricum odpovídající lenalidomidum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka

7 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

VAROVÁNÍ: Riziko závažného poškození plodu. Neužívejte v době těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat program prevence početí pro lenalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/007

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 10 mg tobolky

lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohnout a odtrhnout.
2. Sloupnout.

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 15 mg tvrdé tobolky

lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidi hydrochloridum monohydricum odpovídající lenalidomidum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka

7 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

VAROVÁNÍ: Riziko závažného poškození plodu. Neužívejte v době těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat program prevence početí pro lenalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/009

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 15 mg tobolky

lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohnout a odtrhnout.
2. Sloupnout.

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 20 mg tvrdé tobolky

lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidi hydrochloridum monohydricum odpovídající lenalidomidum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka

7 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

VAROVÁNÍ: Riziko závažného poškození plodu. Neužívejte v době těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat program prevence početí pro lenalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/011

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 20 mg tobolky

lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohnout a odtrhnout.
2. Sloupnout.

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 25 mg tvrdé tobolky

lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidi hydrochloridum monohydricum odpovídající lenalidomidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

tvrdá tobolka

7 x 1 tvrdá tobolka

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

VAROVÁNÍ: Riziko závažného poškození plodu. Neužívejte v době těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat program prevence početí pro lenalidomid.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/013

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1519/014

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomid Krka 25 mg tobolky

lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

1. Ohnout a odtrhnout.
2. Sloupnout.

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 10 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 15 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 20 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka 25 mg tvrdé tobolky
lenalidomidum

Přečtěte si pozorně tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Lenalidomid Krka a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lenalidomid Krka užívat
3. Jak se Lenalidomid Krka užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lenalidomid Krka uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lenalidomid Krka a k čemu se používá

Co je Lenalidomid Krka

Lenalidomid Krka obsahuje léčivou látku „lenalidomid“. Tento léčivý přípravek patří do skupiny léků, které ovlivňují činnost imunitního systému (obranyschopnost).

K čemu se Lenalidomid Krka se používá

Lenalidomid Krka se používá u dospělých k léčbě:

- Mnohočetného myelomu
- Myelodysplastických syndromů
- Lymfomu z plášťových buněk
- Folikulárního lymfomu

Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom je typ zhoubného nádorového onemocnění, které postihuje určitý druh bílých krvinek zvaných plazmatické buňky. Tyto buňky se hromadí v kostní dřeni a nekontrolovaně se dělí. To může poškodit kosti a ledviny.

Obecně se mnohočetný myelom nedá vyléčit. Známky a příznaky lze však značně zmírnit nebo mohou na určitou dobu vymizet. Toto se nazývá odpověď.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom – u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně
Lenalidomid Krka se používá samostatně jako udržovací léčba po dostatečném zotavení pacientů po transplantaci kostní dřeně.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom – u pacientů, kteří nemohou podstoupit transplantaci kostní dřeně

Lenalidomid Krka se užívá spolu s dalšími léky: Mezi ně mohou patřit:

- chemoterapeutický přípravek zvaný bortezomib,
- protizánětlivý přípravek zvaný dexamethason.
- chemoterapeutický přípravek zvaný melfalan a
- imunosupresivní přípravek zvaný prednison.

Na začátku léčby budete užívat tyto léky a poté budete pokračovat v užívání samotného přípravku Lenalidomid Krka.

Pokud jste ve věku 75 let nebo starší nebo máte středně těžkou až těžkou poruchu funkce ledvin, lékař Vás před začátkem léčby pečlivě vyšetří.

Mnohočetný myelom – u pacientů, kteří již dříve podstoupili léčbu

Lenalidomid Krka se užívá společně s protizánětlivým přípravkem zvaným dexamethason.

Lenalidomid Krka může zastavit zhoršování známek a příznaků mnohočetného myelomu. Taktéž bylo prokázáno, že oddaluje návrat mnohočetného myelomu po léčbě.

Myelodysplastické syndromy (MDS)

MDS je souborem mnoha různých onemocnění krve a kostní dřeně. Krevní buňky se stanou abnormálními a nefungují správně. U pacientů se mohou objevit různé známky a příznaky, včetně nízkého počtu červených krvinek (anémie), nutnosti krevní transfuze a rizika infekce.

Lenalidomid Krka se používá samostatně k léčbě dospělých pacientů, u nichž byl diagnostikován MDS, pokud splňují všechny následující podmínky:

- potřebují pravidelné krevní transfuze k léčbě nízkých hladin červených krvinek (anémie závislá na podávání transfuze)
- mají abnormalitu buněk v kostní dřeni nazývanou cytogenetická abnormalita izolovaná delece 5q. To znamená, že vaše tělo netvoří dostatek zdravých krvinek
- byla u nich již dříve použita jiná léčba, která není vhodná nebo nefunguje dostatečně dobře.

Lenalidomid Krka může zvýšit počet zdravých červených krvinek, které tělo produkuje, snížením počtu abnormálních buněk:

- to může snížit počet potřebných transfuzí krve. Je možné, že nebudou zapotřebí žádné transfuze.

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)

MCL je nádorové onemocnění části imunitního systému (lymfatické tkáně). Ovlivňuje typ bílých krvinek nazývaných „B-lymfocyty“ nebo B-buňky. MCL je onemocnění, při kterém B-buňky nekontrolovaně rostou a hromadí se v lymfatické tkáni, kostní dřeni nebo krvi.

Lenalidomid Krka se používá samostatně k léčbě dospělých pacientů, kteří byli dříve léčeni jinými léky.

Folikulární lymfom (FL)

FL je pomalu rostoucí nádorové onemocnění, které postihuje B-lymfocyty. To je druh bílých krvinek, který pomáhá tělu v boji s infekcí. Pokud máte FL, může se přespříliš těchto B-lymfocytů hromadit v krvi, kostní dřeni, mízních uzlinách a slezině.

Lenalidomid Krka se užívá společně s dalším lékem zvaným rituximab k léčbě dospělých pacientů s dříve léčeným folikulárním lymfomem.

Jak Lenalidomid Krka působí

Lenalidomid působí tak, že ovlivňuje imunitní systém a přímo napadá nádorové buňky. Působí několika různými způsoby:

- zastavuje vývoj nádorových buněk,
- zastavuje prorůstání krevních cév nádorem,
- stimuluje část imunitního systému k útoku na nádorové buňky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lenalidomid Krka užívat

Před zahájením léčby přípravkem Lenalidomid Krka si musíte přečíst příbalové informace všech léčivých přípravků, které se užívají v kombinaci s přípravkem Lenalidomid Krka.

Neužívejte Lenalidomid Krka

- jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, protože se **očekávají škodlivé účinky přípravku Lenalidomid Krka na nenarozené dítě** (viz bod 2. „Těhotenství, kojení a antikoncepce – informace pro ženy a muže“).
- jestliže byste mohla otěhotnět a pokud nedodržíte potřebná opatření k zabránění otěhotnění (viz bod 2. „Těhotenství, kojení a antikoncepce – informace pro ženy a muže“). Pokud byste mohla otěhotnět, lékař zaznamená při každém předepsání léku, že byla provedena potřebná opatření, a toto potvrzení Vám také vydá.
- jestliže jste alergický(á) na lenalidomid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6. Jestliže se domníváte, že můžete být alergický(á), požádejte o radu lékaře.

Pokud se na Vás vztahuje některý z uvedených bodů, neužívejte Lenalidomid Krka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lenalidomid Krka se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou,

- jestliže jste v minulosti měl(a) krevní sraženiny - existuje u Vás zvýšené riziko vzniku krevních sraženin v žilách a tepnách během léčby
- jestliže máte jakékoliv známky infekce, jako je kašel nebo horečka
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) virovou infekci, zejména hepatitidu typu B (žloutenku typu B), infekci způsobenou virem varicella zoster (vyvolávajícím plané neštovice nebo pásový opar), HIV. Máte-li pochybnosti, promluvte si se svým lékařem. Léčba přípravkem Lenalidomid Krka může způsobit, že se virus u pacienta, který je jeho nosičem, znovu aktivuje, což vede k návratu infekce. Váš lékař zkontroluje, zda jste někdy měl(a) hepatitidu typu B (žloutenku typu B)
- jestliže máte problémy s ledvinami - Váš lékař Vám může upravit dávkování přípravku Lenalidomid Krka
- jestliže jste prodělal(a) srdeční příhodu, jestliže se u Vás objevila krevní sraženina, nebo jestliže kouříte, máte vysoký krevní tlak nebo vysokou hladinu cholesterolu
- jestliže jste při užívání thalidomidu (jiný přípravek, který se používá k léčbě mnohočetného myelomu) zaznamenal(a) alergickou reakci, jako je vyrážka, svědění, otoky, závrať nebo dýchací potíže
- jestliže jste v minulosti prodělal(a) kombinaci jakýchkoli z následujících příznaků: rozsáhlá vyrážka, zarudlá kůže, vysoká tělesná teplota, příznaky podobné chřipce, zvýšené hladiny jaterních enzymů, abnormality krve (eozinofilie), zvětšené mízní uzliny – ty jsou známkami závažné kožní reakce zvané léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, známé také jako DRESS nebo syndrom přecitlivělosti na lék (viz také bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Pokud se na Vás vztahuje některý z uvedených bodů, sdělte to před začátkem léčby svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Kdykoli během léčby nebo po jejím ukončení ihned informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru pokud:

- budete mít rozmazané vidění, ztrátu zraku nebo dvojité vidění, obtíže při mluvení, slabost rukou nebo nohou, změnu způsobu chůze nebo problémy s rovnováhou, přetrvávající necitlivost, snížení nebo ztrátu cití, ztrátu paměti nebo zmatenost. To vše mohou být příznaky závažného onemocnění mozku známého jako progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), které může vést i k úmrtí. Jestliže jste měl(a) některý z uvedených příznaků před zahájením léčby přípravkem Lenalidomid Krka, informujte svého lékaře o jakékoli změně uvedených příznaků.
- pociťujete dušnost, únavu, závrať, bolest na hrudi, rychlejší srdeční tep nebo otok nohou nebo

kotníků. To mohou být příznaky závažného onemocnění známého jako plicní hypertenze (viz bod 4).

Testy a kontroly

Před léčbou přípravkem Lenalidomid Krka a během ní budete absolvovat pravidelné krevní testy, protože Lenalidomid Krka může způsobit pokles počtu krvinek, které pomáhají bojovat proti infekci (bílé krvinky) a pomáhají srážet krev (krevní destičky).

Lékař Vás požádá o podstoupení krevního testu:

- před zahájením léčby
- každý týden během prvních 8 týdnů léčby
- dále alespoň jednou měsíčně.

Před léčbou a během léčby lenalidomidem můžete být vyšetřen(a) kvůli problémům týkajících se srdce nebo dýchání.

Pro pacienty s MDS užívajících Lenalidomid Krka

Pokud máte MDS, je větší pravděpodobnost, že se u Vás rozvine pokročilejší onemocnění zvané akutní myeloidní leukémie (AML). Kromě toho není známo, jak Lenalidomid Krka ovlivňuje riziko, že se u Vás rozvine AML. Váš lékař proto může provést testy ke zjištění známek, které mohou lépe předpovědět pravděpodobnost, že se u Vás rozvine AML během léčby přípravkem Lenalidomid Krka.

Pro pacienty s MCL užívajících Lenalidomid Krka

Váš lékař vás požádá o podstoupení krevního testu:

- před léčbou
- každý týden po dobu prvních 8 týdnů (2 cykly) léčby
- poté každé 2 týdny v cyklech 3 a 4 (další informace viz bod 3 „Léčebný cyklus“)
- poté se bude test provádět na začátku každého cyklu a
- alespoň každý měsíc.

Pro pacienty s FL, kteří užívají Lenalidomid Krka

Lékař Vás požádá o podstoupení krevního testu:

- před zahájením léčby
- každý týden během prvních 3 týdnů (1. cyklu) léčby
- pak každé 2 týdny ve 2. až 4. cyklu (další informace viz bod 3 „Léčebný cyklus“)
- poté se bude test provádět na začátku každého cyklu a nejméně jednou měsíčně.

Lékař může vyšetřit, zda máte velké celkové množství nádoru v těle včetně kostní dřeně. V takovém případě by mohlo dojít k rozpadu nádorů, což by mělo za následek neobvyklé hladiny chemických látek v krvi, které mohou způsobit selhání ledvin (tento stav se nazývá syndrom nádorového rozpadu).

Lékař Vás může vyšetřit na přítomnost změn na kůži, jako jsou červené skvrny nebo vyrážka.

Lékař může na základě výsledků krevního vyšetření a celkového stavu dávku přípravku Lenalidomid Krka upravit nebo léčbu ukončit. Pokud máte nově stanovenou diagnózu, může Váš lékař upravit léčbu na základě Vašeho věku a jiných onemocnění, které se u Vás mohou vyskytovat.

Darování krve

V průběhu léčby a nejméně 7 dní po ukončení léčby nesmíte darovat krev.

Děti a dospívající

Používání přípravku Lenalidomid Krka u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje.

Starší pacienti a lidé, kteří mají problémy s ledvinami

Pokud je Vám 75 let a více nebo máte středně těžkou až těžkou poruchu funkce ledvin, lékař Vás před zahájením léčby pečlivě vyšetří.

Další léčivé přípravky a Lenalidomid Krka

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Lenalidomid Krka totiž může ovlivňovat působení některých jiných léků. Některé jiné léky také mohou ovlivňovat působení přípravku Lenalidomid Krka.

Zejména informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- některé léky používané k zabránění otěhotnění, jako je perorální antikoncepce (užívaná ústy), protože mohou přestat působit
- některé léky používané k léčbě srdečních problémů – jako je digoxin
- některé léky používané ke snižování srážlivosti krve – jako je warfarin

Těhotenství, kojení a antikoncepce – informace pro ženy a muže

Těhotenství

Ženy užívající Lenalidomid Krka

- Pokud jste těhotná, nesmíte Lenalidomid Krka užívat, protože se očekávají škodlivé účinky na nenarozené dítě.
- Během léčby přípravkem Lenalidomid Krka nesmíte otěhotnět. Proto pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte používat účinné metody antikoncepce (viz „Antikoncepce“).
- Pokud během léčby přípravkem Lenalidomid Krka otěhotníte, musíte ukončit léčbu a ihned informovat lékaře.

Muži užívající Lenalidomid Krka

- Pokud Vaše partnerka otěhotní, když užíváte Lenalidomid Krka, ihned informujte svého lékaře. Doporučuje se, aby se Vaše partnerka poradila s lékařem.
- Musíte také používat účinné metody zabránění početí (viz „Antikoncepce“).

Kojení

Během léčby přípravkem Lenalidomid Krka nesmíte kojít, protože není známo, zda lenalidomide nepřechází do mateřského mléka.

Antikoncepce

Pro ženy užívající Lenalidomid Krka

Před zahájením léčby se zeptejte lékaře, zda jste schopna otěhotnět, a to i v případě, že si myslíte, že to není pravděpodobné.

Pokud můžete otěhotnět

- budete pravidelně podstupovat těhotenské testy pod dohledem svého lékaře (před každou léčbou, nejméně každé 4 týdny v průběhu léčby a nejméně 4 týdny po ukončení léčby) kromě případů, kdy bylo potvrzeno, že vejcovody jsou přerušeny a uzavřeny, aby vajíčka nemohla doputovat do dělohy (sterilizace podvázáním vejcovodů)

A

- musíte používat účinné metody zabránění početí nejméně 4 týdny před zahájením léčby, v průběhu léčby a 4 týdny po ukončení léčby. Lékař Vám poskytne poradenství ohledně vhodné antikoncepční metody.

Pro muže užívající Lenalidomid Krka

Lenalidomid Krka přechází do spermatu u člověka. Pokud je Vaše partnerka těhotná nebo je schopna otěhotnět a neužívá účinné metody antikoncepce, musíte během léčby a nejméně 7 dní po léčbě používat kondom, a to i v případě, že jste podstoupil podvázání chámovodů. V průběhu léčby a nejméně po dobu 7 dní po ukončení léčby nesmíte darovat semeno nebo sperma.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, pokud se Vám po užití přípravku Lenalidomid Krka točí hlava, cítíte únavu, ospalost, máte závrať nebo máte rozmazané vidění.

3. Jak se Lenalidomid Krka užívá

Lenalidomid Krka Vám musí předepsat lékař se zkušeností s léčbou mnohočetného myelomu, MDS, MCL nebo FL.

- Když se Lenalidomid Krka užívá k léčbě mnohočetného myelomu u pacientů, kteří nemohou podstoupit transplantaci kostní dřeně, nebo měli před tím jinou léčbu, užívá se v kombinaci s dalšími přípravky (viz bod 1 „Co je Lenalidomid Krka a k čemu se používá“).
- Když se Lenalidomid Krka užívá k léčbě mnohočetného myelomu u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo u pacientů s MDS nebo MCL, užívá se samostatně.
- Když se Lenalidomid Krka užívá k léčbě folikulárního lymfomu, užívá se v kombinaci s dalším lékem zvaným rituximab.

Vždy užívejte přípravek Lenalidomid Krka přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud užíváte Lenalidomid Krka v kombinaci s jinými přípravky, přečtěte si příbalové informace těchto přípravků pro další informace o jejich použití a účincích.

Léčebný cyklus

Lenalidomid Krka se užívá v určité dny v průběhu 3 týdnů (21 dní).

- Každých 21 dní se nazývá „léčebný cyklus“.
- V závislosti na dni cyklu budete užívat jeden nebo více přípravků. Nicméně některé dny nebudete užívat žádný přípravek.
- Po ukončení každého 21denního cyklu zahájíte nový „cyklus“ trvající 21 dní.

NEBO

Lenalidomid Krka se užívá v určité dny v průběhu 4 týdnů (28 dní).

- Každý 28denní cyklus se nazývá „léčebný cyklus“.
- V závislosti na dni cyklu budete užívat jeden nebo více přípravků. Nicméně v některé dny nebudete užívat žádný přípravek.
- Po ukončení každého 28denního cyklu zahájíte nový „cyklus“ trvající 28 dní.

Kolik přípravku Lenalidomid Krka užívat

Před zahájením léčby Vám lékař sdělí:

- Kolik přípravku Lenalidomid Krka budete užívat
- Kolik jiných přípravků budete užívat v kombinaci s přípravkem Lenalidomid Krka, pokud vůbec nějaké
- V jaké dny Vašeho léčebného cyklu budete každý z přípravků užívat.

Kdy a jak Lenalidomid Krka užívat

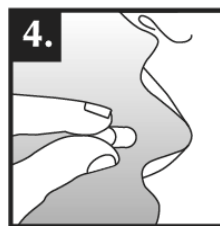
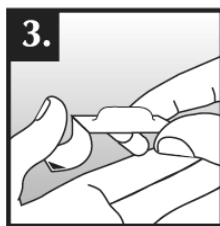
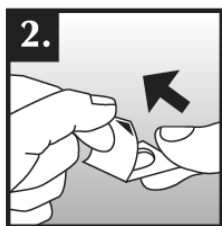
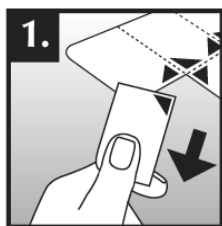
- Tobolky polykejte celé, pokud možno je zapijte vodou.
- Tobolky nelámejte, neotevírejte ani nežvýkejte. Pokud se prášek z rozlomené tobolky přípravku Lenalidomid Krka dostane do kontaktu s kůží, je nutné kůži okamžitě a důkladně umýt mýdlem a vodou.
- Zdravotníci pracovníci, pečovatelé a členové rodiny mají při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Rukavice pak mají být opatrně odstraněny, aby se zabránilo zasažení kůže, vloženy do uzavíratelného plastového polyetylenového sáčku a zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Poté si důkladně umyjte ruce mýdlem a vodou. Ženy, které jsou těhotné nebo mají podezření, že mohou být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat.
- Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Přípravek Lenalidomid Krka užívejte každý den dle rozpisu přibližně ve stejnou dobu.

Užívání tohoto přípravku

Pro vyjmutí tobolky z blistru:

1. Uchopte blistr za okraje a jemným odtržením podél perforací oddělte jeden dílek blistru od zbytku blistru.
2. Nadzvedněte okraj fólie a fólii celou odloupněte.

3. Vyklopte tobolku na ruku.
4. Tobolku spolkněte celou, nejlépe s vodou.



Délka léčby přípravkem Lenalidomid Krka

Lenalidomid Krka se užívá v léčebných cyklech, z nichž každý trvá 21 nebo 28 dní (viz „Léčebný cyklus“ výše). Pokračujte v léčebných cyklech, dokud Vám lékař nesdělí, abyste přestal(a).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lenalidomid Krka, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lenalidomid Krka, než Vám bylo předepsáno, informujte ihned ošetřujícího lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Lenalidomid Krka

Pokud přípravek Lenalidomid Krka zapomenete užít v obvyklý čas, a pokud uplynulo

- méně než 12 hodin od tohoto času – vezměte si tobolku ihned.
- více než 12 hodin od tohoto času – tobolku neužívejte. Vezměte si další tobolku v obvyklý čas následující den.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat Lenalidomid Krka a ihned vyhledejte lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků - možná budete potřebovat neodkladné lékařské ošetření:

- Kopřivka, vyrážky, otoky očí, úst nebo obličeje, potíže s dýcháním nebo svědění, což mohou být příznaky závažných typů alergických reakcí nazývaných angioedém a anafylaktická reakce.
- Závažná alergická reakce, která může začít jako vyrážka v jedné oblasti, ale šíří se s velkou ztrátou kůže po celém těle (Stevensův-Johnsonův syndrom a/nebo toxická epidermální nekrolýza).
- Rozšířená vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšení jaterních enzymů, abnormality krve (eosinofilie), zvětšení mízních uzlin a poškození dalších orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, která je známá také jako DRESS nebo syndrom přecitlivělosti na lék). Viz také bod 2.

Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- Horečka, zimnice, bolest v krku, kašel, vředy v ústech nebo jakékoli jiné příznaky infekce, včetně krevního oběhu (sepsy)
- Krvácení nebo tvorba podlitin bez zranění
- Bolest na hrudi nebo bolest nohou
- Dušnost
- Bolest kostí, svalová slabost, zmatenost nebo únava, které mohou být způsobeny vysokou hladinou vápníku v krvi.

Lenalidomid Krka může snížit počet bílých krvinek, které bojují proti infekci, a krevních destiček, které pomáhají srážení krve, což může vést k poruchám krvácivosti, jako jsou krvácení z nosu a tvorba podlitin.

Lenalidomid Krka může také způsobit krevní sraženiny v žilách (trombóza).

Další nežádoucí účinky

Je důležité si uvědomit, že u malého počtu pacientů se mohou vyvinout další typy nádorového onemocnění a je možné, že toto riziko může být zvýšeno přípravkem Lenalidomid Krka. Váš lékař by proto měl pečlivě vyhodnotit přínos a riziko, pokud vám bude předepsán Lenalidomid Krka.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Pokles počtu červených krvinek, který může způsobit anémii vedoucí k únavě a slabosti
- Vyrážky, svědění
- Svalové křeče, svalová slabost, bolest svalů, bolesti kostí, bolesti kloubů, bolesti zad, bolesti končetin
- Generalizovaný otok včetně otoku rukou a nohou
- Slabost, únava
- Horečka a příznaky podobné chřipce včetně horečky, bolesti svalů, hlavy, uší, kašle a zimnice
- Necitlivost, brnění nebo pocit pálení na kůži, bolesti rukou nebo nohou, závratě, třes
- Snížená chuť k jídlu, změna v chuti
- Zvýšení bolesti, velikosti nádoru nebo zarudnutí kolem nádoru
- Pokles tělesné hmotnosti
- Zácpa, průjem, pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha, pálení žáhy
- Nízká hladina draslíku, vápníku a/nebo sodíku v krvi
- Štítná žláza funguje méně, než by měla
- Bolest nohou (což může být příznakem trombózy), bolest na hrudi nebo dušnost (což může být příznakem krevních sraženin v plicích, nazývaných plicní embolie)
- Infekce všech typů, včetně infekce vedlejších nosních dutin, infekce plic a horních cest dýchacích
- Dušnost
- Rozmazané vidění
- Zakalení oka (šedý zákal)
- Problémy s ledvinami, které zahrnují ledviny, které nefungují správně nebo nejsou schopny udržet normální funkci
- Abnormální výsledky jaterních testů
- Zvýšení hodnot jaterních testů
- Změny bílkovin v krvi, které mohou způsobit otok tepen (vaskulitida)
- Zvýšení hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- Snížení hladiny cukru v krvi
- Bolest hlavy
- Krvácení z nosu
- Suchá kůže
- Deprese, změna nálady, potíže se spánkem
- Kašel
- Pokles krevního tlaku
- Nejasný pocit tělesného nepohodlí, špatný pocit
- Bolavá zanícená ústa, sucho v ústech
- Dehydratace

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Nízký počet červených krvinek (hemolytická anémie)
- Některé typy kožních nádorů
- Krvácení z dásní, žaludku nebo střev
- Zvýšený krevní tlak, pomalý, rychlý nebo nepravidelný srdeční rytmus
- Zvýšení množství látky, které je výsledkem normálního i abnormálního rozpadu červených krvinek

- Zvýšení hladiny určité bílkoviny, která naznačuje zánět v těle
- Ztmavnutí kůže, změna barvy kůže v důsledku krvácení pod ní, obvykle způsobené podlitinami, otok kůže naplněný krví, tvorba podlitin
- Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi
- Kožní vyrážky, zarudnutí kůže, popraskání, odlučování nebo odlupování kůže, kopřivka
- Zvýšené pocení, noční pocení
- Obtíže s polykáním, bolest v krku, potíže s kvalitou hlasu nebo změny hlasu
- Rýma
- Tvorba mnohem většího nebo mnohem menšího množství moči než obvykle nebo neschopnost kontrolovat, kdy močit
- Krev v moči
- Dušnost, zejména vleže (což může být příznakem srdečního selhání)
- Potíže s dosažením erekce
- Cévní mozková příhoda, mdloby, vertigo (problém s vnitřním uchem, který vede k pocitu, že se všechno točí), dočasná ztráta vědomí
- Bolest na hrudi šířící se do paží, krku, čelisti, zad nebo břicha, pocit pocení a dušnosti, nevolnost nebo zvracení, což mohou být příznaky srdeční příhody (infarkt myokardu)
- Svalová slabost, nedostatek energie
- Bolest krku/šíje, bolest na hrudi
- Zimnice
- Otok kloubů
- Zpomalený nebo zablokovaný tok žluči z jater
- Nízké hladiny fosfátů nebo hořčíku v krvi
- Obtíže s mluvením
- Poranění jater
- Porucha rovnováhy, potíže s pohybem
- Hluchota, zvonění v uších (tinnitus)
- Bolest nervu, nepříjemné abnormální pocity, zejména na dotek
- Přebytek železa v těle
- Žízeň
- Zmatenost
- Bolest zubů
- Pád, který může vést ke zranění

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Nitrolební krvácení
- Oběhové problémy
- Ztráta zraku
- Ztráta sexuální touhy (libido)
- Vylučování velkého množství moči s bolestí kostí a slabostí, což mohou být příznaky poruchy ledvin (Fanconiho syndrom)
- Žluté zabarvení kůže, sliznice nebo očí (žloutenka), bledá stolice, tmavě zbarvená moč, svědění kůže, vyrážka, bolest nebo otok břicha - to mohou být příznaky poškození jater (selhání jater)
- Bolest břicha, nadýmání nebo průjem, které mohou být příznaky zánětu tlustého střeva (nazývané kolitida nebo zánět slepého střeva)
- Poškození buněk ledvin (zvané renální tubulární nekróza)
- Změny barvy kůže, citlivost na sluneční světlo
- Syndrom nádorového rozpadu - metabolické komplikace, které mohou nastat během léčby nádorového onemocnění a někdy i bez léčby. Tyto komplikace jsou způsobeny produkty rozpadu odumírajících nádorových buněk a mohou zahrnovat následující: změny složení krve; vysoké hladiny draslíku, fosforu, kyseliny močové a nízká hladina vápníku, což následně vede ke změnám funkce ledvin, srdečnímu rytmu, epileptickým záchvatům a někdy i úmrtí.
- Zvýšení krevního tlaku v cévách zásobujících plíce (plicní hypertenze).

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- Náhlá nebo mírná, ale zhoršující se bolest v horní části břicha a/nebo zad, která přetrvává několik dní a může být doprovázena pocitem na zvracení, zvracením, horečkou a rychlým

- pulsem - tyto příznaky mohou být způsobeny zánětem slinivky břišní.
- Sípání, dušnost nebo suchý kašel, což mohou být příznaky způsobené zánětem tkáně v plicích.
 - Byly pozorovány vzácné případy rozpadu svalů (bolesti svalů, slabost nebo otok), které mohou vést k problémům s ledvinami (rhabdomyolýza), některé z nich, když se Lenalidomid Krka podával se statinem (druh léku používaný ke snížení hladiny cholesterolu).
 - Onemocnění postihující kůži způsobené zánětem malých krevních cév spolu s bolestmi kloubů a horečkou (leukocytoklastická vaskulitida).
 - Poškození stěny žaludku nebo střev. To může vést k velmi závažné infekci. Informujte svého lékaře, pokud máte silnou bolest břicha, horečku, pocit na zvracení, zvracení, krev ve stolici nebo změny ve vyprazdňování stolice.
 - Virové infekce, včetně herpes zoster (také známého jako „pásový opar“, virové onemocnění, které způsobuje bolestivou kožní vyrážku s puchýři) a opakovaný výskyt infekce hepatitidou typu B (která může způsobit zežloutnutí kůže a očí, tmavě hnědou moč, bolest břicha, horečku a pocit na zvracení nebo zvracení).
 - Odmítnutí transplantovaných pevných orgánů (jako jsou ledviny, srdce).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Lenalidomid Krka uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Lenalidomid Krka obsahuje

- Léčivou látkou je lenalidomidum. Jedna tvrdá tobolek obsahuje lenalidomidi hydrochloridum monohydricum což odpovídá lenalidomidum 2,5 mg; 5 mg; 7,5 mg; 10 mg; 15 mg; 20 mg nebo 25 mg.
- Dalšími složkami obsahu tobolek jsou mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza (E 460), předbobtnalý kukuřičný škrob, kyselina vinná (E 334) a glycerol-dibehenát.
- Dalšími složkami tobolek jsou:
Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrdé tobolek:
hypromelosa, karagenan (E 407), chlorid draselný (E 508), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), potiskový inkoust (šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172)).

Lenalidomid Krka 5 mg tvrdé tobolek:

hypromelosa, karagenan (E 407), chlorid draselný (E 508), oxid titaničitý (E 171), indigokarmín (E 132), potiskový inkoust (šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172)).

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrdé tobolky:

hypromelosa, karagenan (E 407), chlorid draselný (E 508), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), potiskový inkoust (šlak (E 904), povidon, oxid titaničitý (E 171)).

Lenalidomid Krka 10 mg tvrdé tobolky:

hypromelosa, karagenan (E 407), chlorid draselný (E 508), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), potiskový inkoust (šlak (E 904), povidon, oxid titaničitý (E 171)).

Lenalidomid Krka 15 mg tvrdé tobolky:

hypromelosa, karagenan (E 407), chlorid draselný (E 508), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), potiskový inkoust (šlak (E 904), černý oxid železitý (E 172)).

Lenalidomid Krka 20 mg tvrdé tobolky:

hypromelosa, karagenan (E 407), chlorid draselný (E 508), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132), potiskový inkoust (šlak (E 904), černý oxid železitý (E 172)).

Lenalidomid Krka 25 mg tvrdé tobolky:

hypromelosa, karagenan (E 407), chlorid draselný (E 508), oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172), potiskový inkoust (šlak (E 904), povidon, oxid titaničitý (E 171)).

Jak Lenalidomid Krka vypadá a co obsahuje balení

Lenalidomid Krka 2,5 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Víčko tobolky je zelené, tělo tobolky je zelené s vytištěnou černou značkou 2.5. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 4, délka 14 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 5 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Víčko tobolky je modré, tělo tobolky je modré s vytištěnou černou značkou 5. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 2, délka 18 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 7,5 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Víčko tobolky je hnědé, tělo tobolky je hnědé s vytištěnou bílou značkou 7.5. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 1, délka 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 10 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Víčko tobolky je zelené, tělo tobolky je hnědé s vytištěnou bílou značkou 10. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 0, délka 21 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 15 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Víčko tobolky je hnědé, tělo tobolky je modré s vytištěnou černou značkou 15. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 2, délka 18 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 20 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Víčko tobolky je zelené, tělo tobolky je modré s vytištěnou černou značkou 20. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 1, délka 19 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka 25 mg tvrdé tobolky (tobolky):

Víčko tobolky je hnědé, tělo tobolky je hnědé s vytištěnou bílou značkou 25. Obsah tobolky je bílý až žlutobílý nebo hnědobílý prášek. Velikost tvrdé tobolky: 0, délka 21 ± 1 mm.

Lenalidomid Krka je dostupný v baleních obsahujících 7 x 1 nebo 21 x 1 tvrdou tobolku v odlupovacích jednodávkových blistrech v kalendářním balení.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

Výrobce

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Chorvatsko

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 101

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 353 1 413 3710

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.