

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 10 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 15 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 20 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto je v monoterapii indikován k udržovací léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk.

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

Folikulární lymfom

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

4.2 Dávkovací a způsob podání

Léčba přípravkem Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 dávkovací.
- 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 dávkovací lenalidomidu po zbytek cyklu ^a
Vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Snižte dávkovací o 1 dávkovací hladinu při pokračování v dalším cyklu

^a Pokud po 15. dni cyklu nastane toxicita limitující dávku (DLT), bude dávkovací 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

Iniiciální 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 mg/m² 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 nepřijatelné 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 dávkové 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 dávkové 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 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 dávkové 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 dávkové hladině jednou denně

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkové hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, G-CSF a udržte dávkovou 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 dávkové hladině, přidejte G-CSF a udržte dávkovou 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 dávkové 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 dávkové hladině (dávkovací 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 dávkové 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 dávkové hladině jednou

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

Léčba lenalidomidem u pacientů, kteří podstoupili autologní transplantaci krvinek (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 $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušete 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 $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu jednou denně v nejbližší nižší dávkové hladině

ANC - neutropenie

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

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkové hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, G-CSF a udrzte dávkovou 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 $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušete 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 $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušete léčbu lenalidomidem Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkové hladině (dávkovací hladina -2 nebo -3) jednou denně. Nepodávejte méně než 5

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	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 jednou denně v dávkové hladině -1
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 jednou denně v nižší dávkové hladině (dávkovací hladina -1, -2 nebo -3). Nedávejte dávku nižší než 5 mg jednou denně.

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

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 dávkové 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 dávkové hladině (dávkovací hladina -2; -3). Nepodávejte nižší dávkovou 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 $\geq 38,5$ °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 dávkové hladině (dávkovací hladina -1)

<p>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 $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$</p> <p>Vrátí se na $\geq 1,0 \times 10^9/l$</p>	<p>Přerušte léčbu lenalidomidem a vyšetřete krevní obraz nejméně každých 7 dní</p> <p>Pokračujte v podávání lenalidomidu v nejbližší nižší dávkové hladině (dávkovací hladina -2; -3). Nepodávejte nižší dávkovou než -3</p>
--	--

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

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 závisí 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 závisí 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 léčba NSAID, kortikosteroidy a/nebo opioidními analgetiky. Pokud dosáhne TFR ≤ 1 . stupně, znovu zahajte léčbu lenalidomidem na stejné dávkové 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 dávkové hladině.

Přerušeni 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 (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.

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 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 (1. až 21. den každého 28denního cyklu)
Středně těžká porucha funkce ledvin ($30 \leq \text{Clcr} < 50$ 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, ESRD</i>) (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 7,5 mg tobolka dostupná.

Folikulární lymfom

Funkce ledvin (Clcr)	Úprava dávky (1. až 21. den každého 28denního cyklu)
Středně těžká porucha funkce ledvin (30 ≤ Clcr < 60 ml/min)	10 mg jednou denně ²
Těžká porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	Údaje nejsou k dispozici ³
Konečné stadium onemocnění ledvin (ESRD) (Clcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	Údaje nejsou k dispozici ³

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 každý obden nebo 2,5 mg jednou denně.

3 Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD byli z účasti ve studii vyloučeni.

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 d.d. Novo mesto 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 fólii 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 používání 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 vasektomii), 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 vasektomii; vasektomie 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 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 tělíška 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 tělíška 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 fertilitním 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 během terapie a nejméně 7 dní po vysazení lenalidomidu.

Zdravotničtí 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 preskripce a výdeje

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne zdravotnickým pracovníkům edukační materiály, které mají pomoci zabránit vlivu lenalidomidu na plod. Tyto materiály budou obsahovat varování před očekávanými teratogenními účinky lenalidomidu, rady týkající se antikoncepce před začátkem terapie a poučení o nutnosti provádění těhotenských testů. Předepisující lékař musí informovat pacienty, muže i ženy, o očekávaném teratogenním riziku a přísných antikoncepčních opatřeních uvedených v Programu prevence početí a poskytnout pacientům příslušné edukační materiály, kartu pacienta a/nebo odpovídající pomůcky v souladu se zavedeným národním systémem karet pacientů. Ve spolupráci s jednotlivými příslušnými národními orgány byla zavedena národní kontrolovaná distribuce. Tento distribuční systém zahrnuje použití karet pacienta a/nebo obdobného nástroje pro kontrolu preskripce a/nebo výdeje a shromáždění podrobných údajů vztahujících se k indikaci za účelem pečlivého sledování off-label použití na území státu. V ideálním případě se má těhotenský test, vydání lékařského předpisu a výdej léku uskutečnit v jeden den. Vydání lenalidomidu ženám ve fertilitním věku je třeba provést do 7 dnů od preskripce, v návaznosti na negativní výsledek těhotenského testu provedeného pod lékařským dohledem. Ženám, které mohou otěhotnět, může být předepsán na maximální dobu 4 týdnů léčby v souladu se schváleným režimem dávkovací 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 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 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 terapie. 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 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 příhody, 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 přerušeni 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 čtyřtydenních 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).

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 započítím 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.

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).

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 2,12násobně 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 1,3násobně 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 v ramenech užívajících lenalidomid a 1,05 na 100 pacientoroků v ramenech užívajících 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.

Další primární malignity u folikulárního lymfomu

Ve studii s relabujícím/refrakterním iNHL, která zahrnovala pacienty s folikulárním lymfomem, nebylo v rameni s lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s ramenem 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 \leq 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 \leq 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 přerušování 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 je 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 byly hlášeny závratě, 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 ve skupině užívající udržovací dávku lenalidomidu častěji ($\geq 5\%$) než ve skupině 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, léčeni 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 lenalidomiu/dexamethasonu než u kombinace placebo/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 placebo 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 %).

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 četností 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 kterémkoliv 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 ve skupinách s léčbou zahrnující lenalidomid, které pokračovaly až do progresu onemocnění, v porovnání se skupinami 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> Parestézie <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 tkáň	<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

^o Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických studiích u pacientů s NDMM, kteří podstoupili ASCT.

^a 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 jiroveci, 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 sepse, pneumokoková sepse, septický šok, stafylokoková sepse.

^c „Periferní neuropatie“ kombinovaný termín pro nežádoucí účinek zahrnuje následující preferované termíny: neuropatie periferní, periferní sensorická 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 ve skupinách s lenalidomidem, které pokračovaly do progresu onemocnění, v porovnání s kontrolními skupinami 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 ^{o,oo} , infekce horních cest dýchacích ^o , bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) ^o , nazofaryngitida, faryngitida, bronchitida ^o , rinitida <u>Časté</u> Sepse ^{o,oo} , infekce plic ^{oo} , infekce močových cest ^{oo} , sinusitida ^o	<u>Časté</u> Pneumonie ^{o,oo} , bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) ^o , celulitida ^o , sepse ^{o,oo} , infekce plic ^{oo} , bronchitida ^o , infekce dýchacích cest ^{oo} , infekce močových cest ^{oo} , infekční enterokolitida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Méně časté</u> Bazocelulární karcinom ^{^,o} Spinocelulární karcinom ^{^,o,*}	<u>Časté</u> Akutní myeloidní leukemie ^o , myelodysplastický syndrom ^o , spinocelulární karcinom kůže ^{^,o,**} <u>Méně časté</u> akutní leukemie T-buněk ^o , bazocelulární karcinom ^{^,o} , syndrom nádorového rozpadu
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Neutropenie ^{^,o,oo} , trombocytopenie ^{^,o,oo} , anémie ^o , hemoragická porucha [^] leukopenie, lymfopenie <u>Časté</u> Febrilní neutropenie ^{^,o} , pancytopenie ^o <u>Méně časté</u>	<u>Velmi časté</u> Neutropenie ^{^,o,oo} , trombocytopenie ^{^,o,oo} , anémie ^o , leukopenie, lymfopenie <u>Časté</u> Febrilní neutropenie ^{^,o} , pancytopenie ^o , hemolytická anémie

	Hemolýza, autoimunní hemolytická anémie, 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	<u>Velmi časté</u> Hypokalemie ^{◊,◊◊} , hyperglykemie, hypoglykemie, hypokalcemie [◊] , hyponatremie [◊] , dehydratace ^{◊◊} , snížená chuť k jídlu ^{◊◊} , pokles tělesné hmotnosti <u>Časté</u> Hypomagnezemie, hyperurikemie, hyperkalcemie ⁺	<u>Časté</u> Hypokalemie ^{◊,◊◊} , hyperglykemie, hypokalcemie [◊] , diabetes mellitus [◊] , hypofosfatemie, hyponatremie [◊] , hyperurikemie, dna, dehydratace ^{◊◊} , snížená chuť k jídlu ^{◊◊} , pokles tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy	<u>Velmi časté</u> Deprese, insomnie <u>Méně časté</u> Ztráta libida	<u>Časté</u> Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> Periferní neuropatie ^{◊◊} , parestezie, závrat ^{◊◊} , třes, dysgeuzie, bolest hlavy <u>Časté</u> Ataxie, poruchy rovnováhy, synkopa ^{◊◊} , neuralgie, dysestezie	<u>Velmi časté</u> Periferní neuropatie ^{◊◊} <u>Časté</u> Cévní mozková příhoda [◊] , závrat ^{◊◊} , synkopa ^{◊◊} , neuralgie <u>Méně časté</u> Intrakraniální krvácení [^] , tranzitorní ischemická ataka, cerebrální ischemie
Poruchy oka	<u>Velmi časté</u> Katarakta, rozmazané vidění <u>Časté</u> Snížená zraková ostrost	<u>Časté</u> Katarakta <u>Méně časté</u> Ztráta zraku
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u> Ztráta sluchu (včetně hypakuze), tinitus	
Srdeční poruchy	<u>Časté</u> Fibrilace síní ^{◊,◊◊} , bradykardie <u>Méně časté</u> Arytmie, prodloužený QT interval, flutter síní, komorové extrasystoly	<u>Časté</u> Infarkt myokardu (včetně akutního) ^{^,◊} , fibrilace síní ^{◊,◊◊} , městnavé srdeční selhání [◊] , tachykardie, srdeční selhání ^{◊,◊◊} , ischemie myokardu [◊]
Cévní poruchy	<u>Velmi časté</u> Žilní tromboembolické příhody [^] , především hluboká žilní trombóza a plicní embolie ^{^,◊,◊◊} , hypotenze ^{◊◊} <u>Časté</u> Hypertenze, ekchymóza [^]	<u>Velmi časté</u> Žilní tromboembolické příhody [^] , především hluboká žilní trombóza a plicní embolie ^{^,◊,◊◊} <u>Časté</u> Vaskulitida, hypotenze ^{◊◊} , hypertenze <u>Méně časté</u> Ischemie, periferní ischemie,

		trombóza intrakraniálních venózních sinů
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<p><u>Velmi časté</u> Dušnost^{◊,◊◊}, epistaxe[^], kašel</p> <p><u>Časté</u> Dysfonie</p>	<p><u>Časté</u> Syndrom respirační tísně[◊], dušnost^{◊,◊◊}, pleurální bolest^{◊◊}, hypoxie^{◊◊}</p>
Gastrointestinální poruchy	<p><u>Velmi časté</u> Průjem^{◊,◊◊}, zácpa[◊], bolest břicha^{◊◊}, nauzea, zvracení^{◊◊}, dyspepsie, sucho v ústech, stomatitida</p> <p><u>Časté</u> Gastrointestinální krvácení (včetně krvácení z konečníku, hemoroidálního krvácení, peptického vředu s krvácením a krvácení z dásně)^{^,◊◊}, dysfagie</p> <p><u>Méně časté</u> Kolitida, typhlitis</p>	<p><u>Časté</u> Gastrointestinální hemoragie^{^,◊,◊◊}, obstrukce tenkého střeva^{◊◊}, průjem^{◊◊}, zácpa[◊], bolest břicha^{◊◊}, nauzea, zvracení^{◊◊}</p>
Poruchy jater a žlučových cest	<p><u>Velmi časté</u> Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy</p> <p><u>Časté</u> Hepatocelulární poškození^{◊◊}, abnormální testy jaterních funkcí[◊], hyperbilirubinemie</p> <p><u>Méně časté</u> Selhání jater[^]</p>	<p><u>Časté</u> Cholestáza[◊], hepatotoxicita, hepatocelulární poškození^{◊◊}, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, abnormální testy jaterních funkcí[◊]</p> <p><u>Méně časté</u> Selhání jater[^]</p>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<p><u>Velmi časté</u> Vyrážka^{◊◊}, pruritus</p> <p><u>Časté</u> Kopřivka, hyperhidróza, suchá kůže, kožní hyperpigmentace, ekzém, erytém</p> <p><u>Méně časté</u> Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky^{◊◊}, změny zbarvení kůže, fotosenzitivní reakce</p>	<p><u>Časté</u> Vyrážka^{◊◊}</p> <p><u>Méně časté</u> Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky^{◊◊}</p>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<p><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[◊]</p> <p><u>Časté</u> Otoky kloubů</p>	<p><u>Časté</u> Svalová slabost^{◊◊}, bolest kostí[◊], bolest a diskomfort svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (včetně bolesti zad^{◊,◊◊})</p> <p><u>Méně časté</u> Otoky kloubů</p>

Poruchy ledvin a močových cest	<p><u>Velmi časté</u> Renální selhání (včetně akutního)^{◊, ◊◊}</p> <p><u>Časté</u> Hematurie[^], retence moči, inkontinence moči</p> <p><u>Méně časté</u> Získaný Fanconioho syndrom</p>	<p><u>Méně časté</u> Renální tubulární nekróza</p>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<p><u>Časté</u> Erektální dysfunkce</p>	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<p><u>Velmi časté</u> Únava^{◊, ◊◊}, edém (včetně periferního edému), pyrexie^{◊, ◊◊}, astenie, příznaky podobné chřipce (včetně pyrexie, kašle, myalgie, muskuloskeletální bolesti, bolesti hlavy a ztuhlosti)</p> <p><u>Časté</u> Bolest na hrudi^{◊, ◊◊}, letargie</p>	<p><u>Velmi časté</u> Únava^{◊, ◊◊}</p> <p><u>Časté</u> Periferní edém, pyrexie^{◊, ◊◊}, astenie</p>
Vyšetření	<p><u>Velmi časté</u> Zvýšená hladina krevní alkalické fosfatázy</p> <p><u>Časté</u> Zvýšená hladina C-reaktivního proteinu</p>	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<p><u>Časté</u> Pád, kontuze[^]</p>	

^{◊◊}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 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 3 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	<p><u>Velmi časté</u> Infekce horních cest dýchacích</p> <p><u>Časté</u> Pneumonie[◊], chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce močových cest</p>	<p><u>Časté</u> Pneumonie[◊], sepe[◊], plicní infekce, bronchitida, gastroenteritida, sinusitida, infekce močových cest, celulitida[◊]</p>

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 sensorická 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 nadbříšku, 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 [◊]

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	

[^]Viz 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

[◊] 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 4. 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 ...)		<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.a 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. a 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 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 a v menší míře u pacientů léčených lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem, nebo u pacientů s mnohočetným myelomem 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 skupinami, 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.

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.

Rabdomyolýza

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 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.

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) monocytů.

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 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 skupinami: 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 iniciální 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 ve větvi s placebem umožněno přejít do druhé větve 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) ve skupině užívající lenalidomid versus 19,0 měsíců (95% CI 16,2; 25,6) ve skupině 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 5 jsou uvedeny výsledky studie s uzavírkou dat k 1. únoru 2016:

Tabulka 5 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;	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;	84,2 (71,0;
Výskyt 8letého přežití, % (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 rizika; 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.

^e Exploratorní cílový parametr (PFS2) Užívání lenalidomidu subjekty ze skupiny s placebem, které přešly do druhé skupiny před progresí onemocnění po odslepení studie, nebylo pokládáno za druhou linii léčby.

^f 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 ve skupině 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) ve skupině užívající lenalidomid versus 22,8 měsíců (95% CI 20,7; 27,4) ve skupině užívající placebo.

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) ve skupině užívající lenalidomid versus 23,8 měsíců (95% CI 21,2; 27,3) ve skupině 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) ve skupině užívající lenalidomid versus 58,4 měsíců (95% CI 51,1; 65,0) ve skupině 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) ve skupině užívající lenalidomid versus 88,1 měsíců (95% CI 80,7; 108,4) ve skupině 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 ve skupině 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 ve skupině 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 skupinami 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) ve skupině užívající RVd oproti 29,9 měsíce (95% CI 25,6; 38,2) ve skupině Rd. Přínos byl pozorován bez ohledu na vhodnost kandidáta k transplantaci kmenových buněk.

V tabulce 6 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 6. 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 % ve skupině RVd oproti 44,7 % ve skupině 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 různé 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 rozdělení 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 skupiny 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 profalyticky 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 skupinách 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 [Clcr] < 30 ml/min). Medián věku byl 73 ve 3 skupinách.

V tabulce 7 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 7. 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)			

Medián ^f (min, max): vichni 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 rizika; 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 progresse; PR = částečná odpověď; R = lenalidomid; Rd = Rd podané až do zdokumentování progresse onemocnění; Rd18 = Rd podané po dobu ≤ 18 cyklů; SE = standardní chyba; T = thalidomid; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; vs = versus.

^a Medián je založený 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 skupinami 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 progresse 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 progresse onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v této studii bylo přežití bez progresse (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 8 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 8. 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) [□]			
Medián ^a 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 rizika; 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, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích fáze III (MM-009 a MM-010) kontrolovaných paralelními skupinami. Pacientům s mnohočetným myelomem, kteří podstoupili 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 ve skupině 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 ve skupině 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 ve skupině len/dex a 176 ve skupině placebo/dex. Ve studii MM-010 bylo celkem hodnoceno 351 pacientů; 176 ve skupině len/dex a 175 ve skupině 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 skupin 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 ve skupině len/dex byla také významně vyšší než ve skupině 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 9 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 skupiny původně léčené len/dex oproti skupině

lécené placebem/dex (HR = 0,833, 95% interval spolehlivosti = [0,687; 1,009], p = 0,045).

Tabulka 9. 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 progresse 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 progresse 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 skupinami.

^b: Dvoustranný chí-kvadrát test s korekcí kontinuity

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 nepřijatelné 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 placebo 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 rizik (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 10.

Tabulka 10: 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 progresse (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 (%) <i>(IRC, 2007 IWGRC) 95% CI^f</i>	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Úplná odpověď^d, n (%) <i>(IRC, 2007 IWGRC) 95% CI^f</i>	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 ve 2 letech%	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR [95% CI]	0,45 (0,22; 0,92) ^b	
Následné sledování		
Medián trvání sledování (min, max) (měsíce)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

^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 28,6 měsíce bylo zaznamenáno 11 úmrtí ve skupině R2 a 24 úmrtí v kontrolní skupině.

^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 zkušejícího 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 11: 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	Celkem n=148	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 doba (v měsících) od úvodní odpovědi (alespoň PR) do zdokumentované progresu 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.

Pediatriká populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) udělila specifickou výjimku referenčnímu léčivému přípravku obsahujícímu lenalidomid, která se vztahuje na všechny podskupiny pediatriké 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, 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.

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 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 ≤ 1,5 × 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 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 ledvinových 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)
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Kyselina vinná (E 334)
Glycerol-dibehenát

Tobolka

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 Inkompatibility

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.

Zdravotničtí 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 s blistrem ani tobolkou manipulovat (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 d.d. Novo mesto 2,5 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/001

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/002

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 5 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/003

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/004

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/005

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/006

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 10 mg tvrdé tobolky

7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/007

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/008

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 15 mg tvrdé tobolky
7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/009
21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/010

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 20 mg tvrdé tobolky
7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/011
21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/012

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 25 mg tvrdé tobolky
7 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/013
21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/014

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 význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**
 1. Držitel rozhodnutí o registraci se na konkrétních bodech řízeného distribučního systému musí dohodnout s příslušnými orgány a musí tento program v rámci dané země

realizovat, aby zajistil že:

- Před předepisováním (a, pokud je to relevantní, po domluvě s příslušným národním orgánem, před vydáváním) bude všem zdravotnickým pracovníkům, kteří budou předepisovat (a vydávat) přípravek Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto, poskytnut balíček informací pro lékaře obsahující:
 - Soupravu vzdělávacích materiálů pro zdravotnické pracovníky
 - Vzdělávací brožury pro pacienty
 - Průkazky pacientů
 - Souhrn údajů o přípravku (SmPC) a příbalovou informaci a označení na obalu.
- 2. Držitel rozhodnutí o registraci musí realizovat Program prevence pojetí (PPP) v každém členském státě. Podrobnosti PPP se dohodnou s příslušným orgánem v každém členském státě a zavedou před uvedením přípravku na trh.
- 3. Držitel rozhodnutí o registraci se na konečném znění textu sdělení přímo adresovaného zdravotnickým pracovníkům a balíčku informací pro lékaře dohodne s příslušným orgánem v každém členském státě a zajistí, že materiály budou obsahovat klíčové prvky popsané níže.
- 4. Držitel rozhodnutí o registraci se dohodne na způsobu zavedení systému průkazek pacientů v každém členském státě.

Klíčové prvky které budou zahrnuty

Souprava vzdělávacích materiálů pro zdravotnické pracovníky

Vzdělávací materiály pro zdravotnické pracovníky musí obsahovat následující prvky:

- Stručnou informaci o lenalidomidu a jeho schválené indikaci
- Dávkování
- Maximální doba, na kterou je léčba předepisována
 - 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 d.d. Novo mesto pro zdravotnické pracovníky a pečovatele
- Povinnosti zdravotnické pracovníky v souvislosti s předepisováním přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto
 - Nutnost poskytovat pacientům komplexní informace a poradenství
 - Pacienti musí být způsobilí dodržovat požadavky pro bezpečné použití přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto
 - Nutnost poskytnout pacientům příslušnou vzdělávací brožuru pro pacienty a kartu pacienta
- Poradenství související s bezpečností pro všechny pacienty
 - Likvidace nepoužitého či nepotřebného léku
 - Místní národně specifické požadavky pro předepisování přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto
 - Popis rizika reakce vzplanutí nádoru
 - Popis rizika SPM
- Popis PPP a kategorizace pacientů na základě pohlaví a možnosti otěhotnění
 - Algoritmus pro implementaci PPP
 - Definice žen, které mohou otěhotnět, a postup 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 vhodné antikoncepce (i u žen s amenoreou) a definice vhodné 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 d.d. Novo mesto 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 vasektomii)
 - Během léčby přípravkem Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto
 - Po dobu nejméně 7 dnů po poslední dávce.
 - Pokud jeho partnerka otěhotní během užívání přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto nebo krátce poté, co přestal užívat přípravek Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto, má pacient okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře
- Požadavky v případě těhotenství
 - Pokyny k okamžitému ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto při podezření na těhotenství, pokud jde o pacientku
 - Nutnost předat pacientku a její diagnózu lékaři se specializací nebo se zkušenostmi s léčením teratologie pro vyhodnocení rizika a příslušná doporučení
 - Místní kontaktní údaje pro hlášení podezření na těhotenství
 - Formulář pro hlášení těhotenství
- Kontrolní seznam pro lékaře, který zajistí, aby bylo pacientům na začátku léčby předáno příslušné poradenství ohledně léčby, antikoncepčních metod a předcházení těhotenství odpovídající jejich pohlaví a stavu plodnosti.
- Formulář pro hlášení nežádoucích účinků.

Vzdělávací brožury pro pacienty

Vzdělávací brožury pro pacienty by měly obsahovat:

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

Všechny 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 její nezbytnost
- Likvidace nepoužitého či nepotřebného léku
- Pokyny pro zacházení s lenalidomidem pro pacienty, pečovatele a rodinné příslušníky
- Národní nebo jiná specifická opatření týkající se předpisování přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto, jež má být vydán
- Informaci o tom, že pacient nesmí dávat přípravek Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto jiným osobám
- 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 d.d. Novo mesto
- Informaci o tom, že pacient musí informovat svého lékaře o jakýchkoli nežádoucích příhodách

V příslušných brožurách by měly být rovněž uvedeny následující informace:

Brožura pro pacientky, které mohou otěhotnět

- Nutnost vyhnout se expozici plodu
- Popis PPP (Program prevence početí)

- Nutnost vhodné antikoncepce a definice vhodné antikoncepce
- Režim těhotenských testů
 - Před zahájením léčby
 - Během léčby nejméně každé 4 týdny, s výjimkou případů potvrzené sterilizace podvázáním vejcovodů
 - Po ukončení léčby
- Nutnost okamžitého ukončení užívání přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto
 - 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 přerušování podávání dávky) a nejméně po dobu 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto

Karta pacienta

Karta pacienta musí obsahovat následující prvky:

- Potvrzení o provedení příslušného poradenství
- Dokumentace o stavu plodnosti pacientky
- Datum provedení těhotenských testů a jejich výsledky

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 2,5 mg tvrdé tobolky

lenalidomidum

3. 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/1/20/1520/001

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka d.d. novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 tvrdých tobolek

21 x 1 tvrdých tobolek

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. Nepoužívejte v době těhotenství nebo kojení.
Musíte dodržovat lenalidomide program prevence proti otěhotnění.

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/1/20/1520/003

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka d.d. novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 tvrdých tobolek

21 x 1 tvrdých tobolek

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. Nepoužívejte v době těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat lenalidomide program prevence proti otěhotnění.

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/1/20/1520/005

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka d.d. novo mesto 7,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NNMINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 tvrdých tobolek

21 x 1 tvrdých tobolek

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. Nepoužívejte v době těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat lenalidomide program prevence proti otěhotnění.

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/1/20/1520/007

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

lenalidomid krka d.d. novo mesto 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NNMINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 15 mg tvrdé tobolky

lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

7 x 1 tvrdých tobolek
21 x 1 tvrdých tobolek

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. Nepoužívejte v době těhotenství nebo kojení.
Musíte dodržovat lenalidomide program prevence proti otěhotnění.

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/1/20/1520/009
21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka d.d. novo mesto 15 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN

NNMINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 tvrdých tobolek

21 x 1 tvrdých tobolek

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. Nepoužívejte v době těhotenství nebo kojení. Musíte dodržovat lenalidomide program prevence proti otěhotnění.

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/1/20/1520/011

21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/012

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka d.d. novo mesto 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC

SN

NNMINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 tvrdých tobolek
21 x 1 tvrdých tobolek

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. Nepoužívejte v době těhotenství nebo kojení.
Musíte dodržovat lenalidomide program prevence proti otěhotnění.

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/1/20/1520/013
21 x 1 tvrdá tobolka: EU/1/20/1520/014

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lenalidomid krka d.d. novo mesto 25 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 2,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 7,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 10 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 15 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 20 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto užívat
3. Jak se Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto a k čemu se používá

Co je Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto

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

K čemu se Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto se používá

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto se používá u dospělých k léčbě:

- Mnohočetného myelomu
- 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 dřene
Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto se používá samostatně jako udržovací léčba po dostatečném zotavení pacientů po transplantaci kostní dřene.

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

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto.

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 d.d. Novo mesto se užívá společně s protizánětlivým přípravkem zvaným dexamethason.

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

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 d.d. Novo mesto se užívá společně s dalším lékem zvaným rituximab k léčbě dospělých pacientů s dříve léčeným folikulárním lymfomem.

Jak Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto užívat

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

Neužívejte Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto

- jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, protože se **očekávají škodlivé účinky přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 dávkovací přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto
- 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 čítí, 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 d.d. Novo mesto, informujte svého lékaře o jakékoli změně uvedených příznaků.
- pocítíte 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 d.d. Novo mesto a během ní budete absolvovat pravidelné krevní testy, protože Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 FL, kteří užívají Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto

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 d.d. Novo mesto upravit nebo léčbu ukončit. Pokud máte nově stanovenou diagnózu, může Vás 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto

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 d.d. Novo mesto totiž může ovlivňovat působení některých jiných léků. Některé jiné léky také mohou ovlivňovat působení přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto.

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 d.d. Novo mesto

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

Muži užívající Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto

- Pokud Vaše partnerka otěhotní, když užíváte Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto, 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 d.d. Novo mesto nesmíte kojit, protože není známo, zda lenalidomide neprechází do mateřského mléka.

Antikoncepce

Pro ženy užívající Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto

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 d.d. Novo mesto

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, pokud se Vám po užití přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto točí hlava, cítíte únavu, ospalost, máte závrať nebo máte rozmazané vidění.

3. Jak se Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto užívá

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto Vám musí předepsat lékař se zkušeností s léčbou mnohočetného myelomu nebo FL.

- Když se Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto a k čemu se používá“).
- Když se Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto užívá k léčbě mnohočetného myelomu u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně, užívá se samostatně.
- Když se Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto užívá k léčbě folikulárního lymfomu, užívá se v kombinaci s jiným přípravkem zvaným rituximab.

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

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

Léčebný cyklus

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto užívat

Před zahájením léčby Vám lékař sdělí:

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

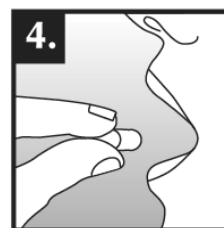
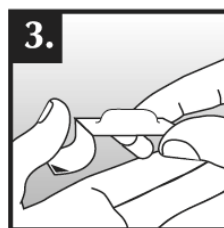
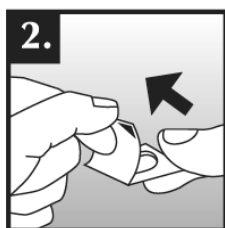
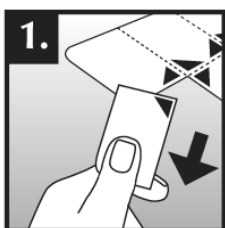
Kdy a jak Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto užívat

- Tobolky polykejte celé, pokud možno je zapijte vodou.
- Tobolky nelámejte, neotevírejte ani nežvýkejte. Pokud se prášek z rozlomené tobolky přípravku Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto dostane do kontaktu s kůží, je nutné kůži okamžitě a důkladně umýt mýdlem a vodou.
- Zdravotničtí 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto, než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto

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

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto. Váš lékař by proto měl pečlivě vyhodnotit přínos a riziko, pokud vám bude předepsán Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto.

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, bolesti 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 dušnost, 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 nízké hladiny 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 (rabdomyolýza), některé z nich, když se Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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).
- Porucha 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto obsahuje

- Léčivou látkou je lenalidomidum. Jedna tvrdá tobolka 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 tobolky jsou mannitol (E 421), mikrokrystalická celulóza (E 460), předbobtnalý kukuřičný škrob, kyselina vinná (E 334) a glycerol-díbehenát.

- Dalšími složkami tobolky jsou:

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 (šlak (E 904), černý oxid železitý (E 172)).

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 5 mg tvrdé tobolky:

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

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto vypadá a co obsahuje balení

Lenalidomid Krka d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto 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 d.d. Novo mesto je dostupný v baleních obsahujících 7 x 1 nebo 21 x 1 tvrdou tobolku v odlupovacích jednodávkových blistrech.

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. Busuttill Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

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

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

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

Norge

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacéutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

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/>.