I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 2,5 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 5 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 7,5 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 10 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 15 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 20 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 25 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg vagy 25 mg lenalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként (lenalidomid-hidroklorid-monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula)

Lenalidomide Krka 2,5 mg kemény kapszula

A kapszula feje zöld színű, a teste zöld színű, fekete “2.5” felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 4-es méretű, hossza: 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 5 mg kemény kapszula

A kapszula feje kék színű, a teste kék színű, fekete “5” felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 2-es méretű, hossza: 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 7,5 mg kemény kapszula

A kapszula feje barna színű, a teste barna színű, fehér “7.5” felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 1-es méretű, hossza: 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 10 mg kemény kapszula

A kapszula feje zöld színű, a teste barna színű, fehér “10” felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 0-ás méretű, hossza: 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 15 mg kemény kapszula

A kapszula feje barna színű, a teste kék színű, fekete “15” felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 2-es méretű, hossza: 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 20 mg kemény kapszula

A kapszula feje zöld színű, a teste kék színű, fekete “20” felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 1-es méretű, hossza: 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg kemény kapszula

A kapszula feje barna színű, a teste barna színű, fehér “25” felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 0-ás méretű, hossza: 21 ± 1 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Myeloma multiplex

A Lenalidomide Krka monoterápiában olyan, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő felnőtt betegek fenntartó kezelésére javallott, akik autológ őssejt-transzplantáción estek át.

A Lenalidomide Krka kombinációs kezelés részeként dexametazonnal, illetve bortezomibbal és dexametazonnal, vagy melfalánnal és prednizonnal (lásd 4.2 pont) korábban nem kezelt myeloma multiplexben szenvedő, transzplantációra nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére javallott.

A Lenalidomide Krka dexametazonnal történő együttes alkalmazása olyan myeloma multiplexes felnőtt betegek kezelésére javasolt, akik korábban már legalább egy kezelésben részesültek.

Myelodysplasiás szindrómák

A Lenalidomide Krka monoterápiában izolált 5q deléció típusú citogenetikai elváltozással járó, alacsony vagy közepes-1. kockázatú myelodysplasiás szindrómák okozta, transzfúzió-dependens anaemiában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, amikor az egyéb terápiás lehetőségek elégtelenek vagy nem megfelelőek.

Köpenysejtes lymphoma

A Lenalidomide Krka monoterápiában relapszáló vagy refrakter köpenysejtes lymphomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Folliculáris lymphoma

A Lenalidomide Krka rituximabbal (CD20 ellenes antitest) kombinációban javallott korábban már kezelt (1-3a. súlyossági fokú) folliculáris lymphomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A lenalidomide-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában gyakorlott orvosnak kell felügyelnie.

Az alábbiakban szereplő valamennyi javallat esetében:
- A dózist a klinikai és laboratóriumi leletek alapján módosítani kell (lásd 4.4 pont).
- A kezelés során és annak újrakezdésekor dózismódosítások ajánlottak a 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopenia, a neutropenia, illetve a lenalidomidnak tulajdonított egyéb, 3. vagy 4. súlyossági fokú toxicitás kezeléséhez.
- Neutropenia esetén mérlegelni kell növekedési faktorok alkalmazását a betegek kezelése során.
- Ha kevesebb, mint 12 óra telt el egy adag kihagyása óta, akkor a beteg még beveheti azt. Ha több mint 12 óra telt el egy adag szokott időben történő bevételének kihagyása óta, akkor a beteg már nem veheti be azt, hanem a következő napon kell a szokott időben bevennie a következőt adagot.

Adagolás

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex (newly diagnosed multiple myeloma; NDMM)

A lenalidomid dexametazonnal kombinációban, a betegség progressziójáig történő alkalmazása transzplantációra nem alkalmas betegeknél

Tilos lenalidomid-kezelést kezdeni, amennyiben az abszolút neutrophilszám (Absolute Neutrophil Count, ANC) $1{,}0 \times 10^9$/l alatt van, és/vagy a thrombocytaszám 50×10^9/l alatt van.

Javasolt adag
A lenalidomid javasolt kezdő adagja ismétlődő, 28 napos ciklusokban naponta egyszer, *per os* alkalmazott 25 mg, a ciklus 1-21. napján.
A dexametazon javasolt adagja naponta egyszer 40 mg *per os* az ismétlődő 28 napos ciklusok 1., 8., 15. és 22. napján. A betegek a betegség progressziójáig vagy intolerancia kialakulásáig folytathatják a lenalidomid- és dexametazon-terápiát.

Az adagcsökkentés lépései

	Lenalidomid[a]	Dexametazon[a]
Kezdő dózis	25 mg	40 mg
-1. dózisszint	20 mg	20 mg
-2. dózisszint	15 mg	12 mg
-3. dózisszint	10 mg	8 mg
-4. dózisszint	5 mg	4 mg
-5. dózisszint	2,5 mg	nem alkalmazható

[a] A dóziscsökkentés a két készítmény esetében külön-külön végezhető.

Thrombocytopenia

Ha a thrombocytaszám	Javasolt kezelés
25×10^9/l alá esik	A ciklus fennmaradó részére állítsa le a lenalidomid-kezelést[a]
Visszatér $\geq 50 \times 10^9$/l értékre	A következő ciklusban az adagolás újrakezdésekor csökkentse a dózist egy dózisszinttel

[a] Amennyiben dóziskorlátozó toxicitás (dose limiting toxicity; DLT) jelentkezik a ciklus 15. napja után, meg kell szakítani a lenalidomid adagolását legalább az aktuális 28 napos ciklus fennmaradó részére.

Abszolút neutrophilszám (ANC) – neutropenia

Ha az ANC	Javasolt kezelés[a]
Először esik $0,5 \times 10^9$/l alá Visszatér $\geq 1 \times 10^9$/l értékre, és neutropenia az egyetlen megfigyelt toxicitás	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést a kezdő adaggal, napi egyszeri adagolással
Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9$/l értékre, és a neutropenián kívül egyéb dózisfüggő hematológiai toxicitás figyelhető meg	Folytassa a lenalidomid-kezelést a -1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha $< 0,5 \times 10^9$/l alá esik Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9$/l értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel, napi egyszeri adagolással.

[a] A kezelőorvos belátása szerint, amennyiben bármelyik dózisszint mellett a neutropenia az egyetlen toxicitás, akkor a terápiát ki kell egészíteni granulocytakolónia-stimuláló faktorral (G-CSF), és a lenalidomid dózisszintjét fenn kell tartani.

Hematológiai toxicitás esetén a lenalidomid adagja akkor vezethető be újra a következő magasabb dózisszintre (a kezdő adagig), ha a csontvelő működése javult (legalább két egymást követő cikluson keresztül nem áll fenn hematológiai toxicitás: ANC $\geq 1,5 \times 10^9$/l, emellett a thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9$/l az új ciklus kezdetén).

<u>Lenalidomid bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban, majd lenalidomid és dexametazon alkalmazása a betegség progressziójáig, transzplantációra nem alkalmas betegeknél</u>

<u>Kezdő kezelés: lenalidomid bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban</u>
Tilos megkezdeni a bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid alkalmazását, ha az ANC $1,0 \times 10^9$/l alatt van és/vagy a thrombocytaszám 50×10^9/l alatt van.

A lenalidomid ajánlott kezdő adagja naponta egyszer 25 mg szájon át mindegyik 21 napos ciklus 1-14. napján, bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban. A bortezomibot subcutan injekcióban kell beadni (1,3 mg/testfelület m^2) hetente kétszer, mindegyik 21 napos ciklus 1., 4., 8. és 11. napján. A lenalidomiddal együtt alkalmazott gyógyszerek adagjára, adagolási rendjére és dózismódosításaira vonatkozó további információkat lásd a vonatkozó Alkalmazási előírások 5.1 pontjában.

Legfeljebb nyolc 21 napos kezelési ciklus (24 hetes kezdő kezelés) ajánlott.

Folyamatos kezelés: lenalidomid dexametazonnal kombinációban a betegség progressziójáig
Folytatni kell a naponta egyszer 25 mg lenalidomid szájon át történő alkalmazását dexametazonnal kombinációban az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján. A kezelést a betegség progressziójáig, illetve tűrhetetlen toxicitás jelentkezéséig kell folytatni.

Dóziscsökkentési lépések

	Lenalidomid[a]
Kezdő dózis	25 mg
-1. dózisszint	20 mg
-2. dózisszint	15 mg
-3. dózisszint	10 mg
-4. dózisszint	5 mg
-5. dózisszint	2,5 mg

[a] A dóziscsökkentés az összes készítmény esetében egymástól függetlenül végezhető

Thrombocytopenia

Ha a thrombocytaszám	Javasolt kezelés
30×10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér $\geq 50 \times 10^9$/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a -1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha 30×10^9/l alá esik Visszatér $\geq 50 \times 10^9$/l értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel, napi egyszeri adagolással

Abszolút neutrophilszám (ANC) - neutropenia

Ha az ANC	Javasolt kezelés[a]
Első alkalommal $0,5 \times 10^9$/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér $\geq 1 \times 10^9$/l értékre, és a neutropenia az egyetlen észlelt toxicitás	Folytassa a lenalidomid-kezelést a kezdő dózis napi egyszeri
Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9$/l értékre, és dózisfüggő hematológiai toxicitások figyelhetők meg a neutropenián kívül	Folytassa a lenalidomid-kezelést a -1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha $0,5 \times 10^9$/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér $\geq 0,5 \times 10^9$/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel, napi egyszeri adagolással

[a] A kezelőorvos belátása szerint, amennyiben bármelyik dózisszint mellett a neutropenia az egyetlen toxicitás, akkor a terápiát ki kell egészíteni granulocytakolónia-stimuláló faktorral (G-CSF), és a lenalidomid dózisszintjét fenn kell tartan.

A lenalidomid melfalánnal és prednizonnal kombinációban történő alkalmazása, majd lenalidomid fenntartó kezelés transzplantációra nem alkalmas betegeknél

Tilos lenalidomid-kezelést kezdeni, amennyiben az ANC $1,5 \times 10^9$/l alatt van, és/vagy a thrombocytaszám 75×10^9/l alatt van.

Javasolt adag
Az ajánlott kezdő adag naponta egyszer 10 mg *per os* lenalidomid az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján, legfeljebb 9 cikluson át, 0,18 mg/kg melfalán *per os* az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-4. napján; 2 mg/kg prednizon *per os* az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-4. napján. Azokat a betegeket, akik befejezik a 9 ciklust, illetve akiknél intolerancia miatt nem lehet elvégezni a kombinációs kezelést, lenalidomid-monoterápiával kell kezelni a következők szerint: naponta egyszer 10 mg *per os* az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján, a betegség progressziójáig adva.

Az adagcsökkentés lépései

	Lenalidomid	Melfalán	Prednizon
Kezdő dózis	10 mg[a]	0,18 mg/kg	2 mg/kg
-1. dózisszint	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
-2. dózisszint	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
-3. dózisszint	2,5 mg	nem alkalmazható	0,25 mg/kg

[a] Amennyiben bármelyik dózisszint mellett a neutropenia az egyetlen toxicitás, akkor a terápiát ki kell egészíteni granulocytakolónia-stimuláló faktorral (G-CSF), és a lenalidomid dózisszintjét fenn kell tartani.

Thrombocytopenia

Ha a thrombocytaszám	Javasolt kezelés
Először esik 25 × 10^9/l alá	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér ≥ 25 × 10^9/l értékre	Folytassa a lenalidomid és a melfalán alkalmazását a -1. dózisszinten
Minden további alkalommal, ha 30 × 10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér ≥ 30 × 10^9/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-2. vagy -3. dóziszint), napi egyszeri adagolással.

Abszolút neutrophilszám (ANC) - neutropenia

Ha az ANC	Javasolt kezelés[a]
Először esik 0,5 × 10^9/l alá	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér ≥ 0,5 × 10^9/l értékre, és neutropenia az egyetlen megfigyelt toxicitás	Folytassa a lenalidomid-kezelést a kezdő adaggal, napi egyszeri adagolással
Visszatér ≥ 0,5 × 10^9/l értékre, és a neutropenián kívül egyéb dózisfüggő hematológiai toxicitás figyelhető meg	Folytassa a lenalidomid-kezelést a -1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha 0,5 × 10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér ≥ 0,5 × 10^9/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel, napi egyszeri adagolással.

[a] A kezelőorvos belátása szerint, amennyiben bármelyik dózisszint mellett a neutropenia az egyetlen toxicitás, akkor a terápiát ki kell egészíteni granulocytakolónia-stimuláló faktorral (G-CSF), és a lenalidomid dózisszintjét fenn kell tartani.

<u>Lenalidomid fenntartó kezelés autológ őssejt-transzplantáción (autologous stem cell transplantation, ASCT) átesett betegeknél)</u>

A lenalidomid fenntartó kezelést ASCT-t követően a vérkép megfelelő rendeződése után kell megkezdeni, azoknál a betegeknél, akiknél nincs igazolható progresszió. Tilos lenalidomid-kezelést kezdeni, amennyiben az ANC 1,0 × 10^9/l alatt van, és/vagy a thrombocytaszám 75 × 10^9/l alatt van.

Javasolt adag

A lenalidomid javasolt kezdő adagja naponta egyszer 10 mg *per os*, folyamatosan adagolva (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1–28. napján) a betegség progressziójáig vagy intolerancia kialakulásáig. A lenalidomid fenntartó kezelés 3. ciklusa után naponta egyszer *per os* 15 mg-ra emelhető az adag, amennyiben a beteg tolerálja.

Az adagcsökkentés lépései

	Kezdő adag (10 mg)	Dózisemelés esetén (15 mg)[a]
-1. dózisszint	5 mg	10 mg
-2. dózisszint	5 mg (a 28 napos ciklusok 1–21. napján)	5 mg
-3. dózisszint	Nem alkalmazható	5 mg (a 28 napos ciklusok 1–21. napján)
	Ne csökkentse az adagot 5 mg (a 28 napos ciklusok 1–21. napján) alá	

[a] A lenalidomid fenntartó kezelés 3. ciklusa után naponta egyszer *per os* 15 mg-ra emelhető az adag, amennyiben a beteg tolerálja.

Thrombocytopenia

Ha a thrombocytaszám	Javasolt kezelés
30×10^9/l alá esik Visszatér ≥ 30×10^9/l értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést a -1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha 30×10^9/l alá esik Visszatér ≥ 30×10^9/l értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel, napi egyszeri adagolással

Abszolút neutrophilszám (ANC) - neutropenia

Ha az ANC	Javasolt kezelés[a]
$0,5 \times 10^9$/l alá esik Visszatér ≥ $0,5 \times 10^9$/l értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést a -1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha $0,5 \times 10^9$/l alá esik Visszatér ≥ $0,5 \times 10^9$/l értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel, napi egyszeri adagolással

[a] A kezelőorvos belátása szerint, amennyiben bármelyik dózisszint mellett a neutropenia az egyetlen toxicitás, akkor a terápiát ki kell egészíteni granulocytakolónia-stimuláló faktorral (G-CSF), és a lenalidomid dózisszintjét fenn kell tartani.

Legalább egy korábbi terápiával már kezelt myeloma multiplex

A lenalidomid-kezelést tilos elkezdeni, ha az ANC kevesebb, mint $1,0 \times 10^9$/l, és/vagy a vérlemezkék száma kevesebb, mint 75×10^9/l, vagy a csontvelő plazmasejt-infiltrációjától függően a vérlemezkék száma kevesebb mint 30×10^9/l.

Javasolt adag
A lenalidomid javasolt kezdő adagja ismétlődő, 28 napos ciklusokban naponta egyszer, *per os* alkalmazott 25 mg, a ciklus 1.-21. napján. A dexametazon javasolt adagja az első négy, 28 napos ciklus alatt naponta egyszer, *per os* alkalmazott 40 mg, a ciklus 1.-4., 9.-12., és 17.-20. napján, majd az azt követő 28 napos ciklusok során naponta egyszer 40 mg, a ciklus első 4 napján.
A kezelést elrendelő orvosnak a beteg állapotának és a betegség státuszának figyelembevételével gondosan mérlegelnie kell az alkalmazott dexametazon-dózist.

Az adagcsökkentés lépései

Kezdő adag	25 mg
-1. dózisszint	15 mg
-2. dózisszint	10 mg
-3. dózisszint	5 mg

Thrombocytopenia

Ha a vérlemezkék száma	Javasolt kezelés
Először esik 30×10^9/l alá Visszatér a ≥ 30×10^9/l értékre	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést Folytassa a lenalidomid-kezelést az -1. dózisszinttel
Minden további alkalommal, ha 30×10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést

Visszatér a ≥ 30 × 10^9/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-2. vagy - 3. dózisszint), napi egyszeri adagolással. Ne alkalmazzon 5 mg alatti napi adagot.

Abszolút neutrophilszám (ANC) - neutropenia

Ha az ANC	Javasolt kezelés[a]
Először esik 0,5 × 10^9/l alá	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér a ≥ 0,5 × 10^9/l értékre, és neutropenia az egyetlen megfigyelt toxicitás	Folytassa a lenalidomid-kezelést a kezdő adaggal, napi egyszeri adagolással.
Visszatér a ≥ 0,5 × 10^9/l értékre, és a neutropenián kívüli, egyéb dózisfüggő hematológiai toxicitás figyelhető meg	Folytassa a lenalidomid-kezelést a -1. dózisszinttel, napi egyszeri adagolással
Minden további alkalommal, ha 0,5 × 10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Visszatér a ≥ 0,5 × 10^9/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-1., -2. vagy - 3. dózisszint), napi egyszeri adagolással. Ne alkalmazzon 5 mg alatti napi adagot.

[a] A kezelőorvos belátása szerint, amennyiben bármelyik dózisszint mellett a neutropenia az egyetlen toxicitás, akkor a terápiát ki kell egészíteni granulocytakolónia-stimuláló faktorral (G-CSF), és a lenalidomid dózisszintjét fenn kell tartan.

<u>*Myelodysplasiás szindrómák (Myelodysplastic syndromes; MDS)*</u>

Amennyiben az ANC 0,5 × 10^9/l alatt van és/vagy a thrombocytaszám 25 × 10^9/l alatt van, a lenalidomid-kezelést tilos megkezdeni.

Ajánlott adag
A lenalidomid ajánlott kezdő adagja naponta egyszer 10 mg *per os*, az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján.

Az adagcsökkentés lépései

Kezdő adag	naponta egyszer 10 mg a 28 napos ciklusok 1-21. napján
-1. dózisszint	naponta egyszer 5,0 mg a 28 napos ciklusok 1-28. napján
-2. dózisszint	naponta egyszer 2,5 mg a 28 napos ciklusok 1-28. napján
-3. dózisszint	másnaponta egyszer 2,5 mg a 28 napos ciklusok 1-28. napján

Thrombocytopenia

Ha a thrombocytaszám	Javasolt kezelés
25 × 10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
Legalább 7 nap során legalább 2 alkalommal ≥ 25 × 10^9/l - < 50 × 10^9/l-re rendeződik vagy a thrombocytaszám bármikor ≥ 50 × 10^9/l-re rendeződik	Folytassa a lenalidomid-kezelést az eggyel alacsonyabb dózisszinten (-1., -2. vagy -3. dózisszint)

Abszolút neutrophil szám (ANC) - neutropenia

Ha az ANC	Javasolt kezelés
0,5 × 10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést
≥ 0,5 × 10^9/l-re rendeződik	Folytassa a lenalidomid-kezelést az eggyel alacsonyabb dózisszinten (-1., -2. vagy -3. dózisszint)

A lenalidomid abbahagyása
Abba kell hagyni a lenalidomid-kezelést azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés megkezdésétől

számított 4 hónapon belül nem jelentkezik legalább minor erythroid reakció, amelyet a transzfúziós igény legalább 50%-os csökkenése, vagy – amennyiben a beteg nem részesül transzfúzióban – a hemoglobinszint 1 g/dl-es emelkedése jelez.

Köpenysejtes lymphoma (Mantle cell lymphoma; MCL)

Javasolt adag
A lenalidomid javasolt kezdő adagja ismétlődő, 28 napos ciklusok 1-21. napján naponta egyszer, *per os* alkalmazott 25 mg.

Az adagcsökkentés lépései

Kezdő dózis	25 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-1. dózisszint	20 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-2. dózisszint	15 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-3. dózisszint	10 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-4. dózisszint	5 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-5. dózisszint	2,5 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként[1] 5 mg másnaponta az 1-21. napon, 28 naponként

[1] - Azokban az országokban, ahol a 2,5 mg-os kapszula kapható.

Thrombocytopenia

Ha a thrombocyta szám	Javasolt kezelés
50×10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést, és legalább 7 naponta ellenőrizze a vérképet
Visszatér $\geq 60 \times 10^9$/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-1. dóziszint),
Minden további alkalommal, ha 50×10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést, és legalább 7 naponta ellenőrizze a vérképet
Visszatér $\geq 60 \times 10^9$/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-2., -3., -4. vagy -5. dózisszint). Ne csökkentse az adagot a -5. dózisszint alá.

Abszolút neutrophil szám (ANC) - neutropenia

Ha az ANC	Javasolt kezelés
Legalább 7 napon át 1×10^9/l alá esik vagy 1×10^9/l alá esik és lázzal jár (≥ 38,5°C-os testhőmérséklet) vagy $0,5 \times 10^9$/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést, és legalább 7 naponta ellenőrizze a vérképet
Visszatér $\geq 1 \times 10^9$/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-1. dóziszint).
Minden további alkalommal, ha legalább 7 napon át 1×10^9/l alá esik vagy 1×10^9/l alá esik és lázzal jár (≥ 38,5°C-os testhőmérséklet) vagy $0,5 \times 10^9$/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést

Visszatér ≥ 1 × 10^9/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-2., -3., -4. vagy -5. dózisszint). Ne csökkentse az adagot a -5. dózisszint alá.

Folliculáris lymphoma (FL)

Amennyiben az ANC 1 × 10^9/l alatt van és/vagy a thrombocytaszám 50 × 10^9/l alatt van, a lenalidomid-kezelést tilos megkezdeni, kivéve, ha azt a csontvelő lymphomás infiltrációja okozza.

Javasolt adag
A lenalidomid javasolt kezdő adagja az ismétlődő, 28 napos ciklusok 1-21. napján naponta egyszer, *per os* alkalmazott 20 mg, legfeljebb 12 kezelési cikluson keresztül. A rituximab javasolt kezdő adagja az 1. ciklusban minden héten (1., 8., 15. és 22. nap) és minden 28 napos ciklus 1. napján a 2. ciklustól az 5. ciklusig intravénásan alkalmazott (iv.) 375 mg/m^2.

Az adagcsökkentés lépései

Kezdő dózis	20 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-1. dózisszint	15 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-2. dózisszint	10 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként
-3. dózisszint	5 mg naponta egyszer az 1-21. napon, 28 naponként

A rituximab-toxicitás miatti dózismódosítással kapcsolatban lásd a megfelelő Alkalmazási előírást.

Thrombocytopenia

Ha a thrombocytaszám	Javasolt kezelés
50 × 10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést, és legalább 7 naponta ellenőrizze a vérképet.
Visszatér ≥ 50 × 10^9/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-1. dóziszint).
Minden további alkalommal, ha 50 × 10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést, és legalább 7 naponta ellenőrizze a vérképet.
Visszatér ≥ 50 × 10^9/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-2., -3. dózisszint). Ne csökkentse az adagot a -3. dózisszint alá.

Abszolút neutrophilszám (ANC) - neutropenia

Ha az ANC	Javasolt kezelés[a]
Legalább 7 napon át 1 × 10^9/l alá esik vagy 1 × 10^9/l alá esik és lázzal jár (≥ 38,5°C-os testhőmérséklet) vagy 0,5 × 10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést, és legalább 7 naponta ellenőrizze a vérképet.
Visszatér a ≥ 1,0 × 10^9/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-1. dóziszint).
Minden további alkalommal, ha legalább 7 napon át 1 × 10^9/l alá esik vagy 1 × 10^9/l alá esik és lázzal jár (≥ 38,5°C-os testhőmérséklet) vagy 0,5 × 10^9/l alá esik	Szakítsa meg a lenalidomid-kezelést, és legalább 7 naponta ellenőrizze a vérképet.
Visszatér ≥ 1 × 10^9/l értékre	Folytassa a lenalidomid-kezelést a következő alacsonyabb dózisszinttel (-2., -3. dózisszint). Ne csökkentse az adagot a -3. dózisszint alá.

[a] A kezelőorvos belátása szerint, amennyiben bármelyik dózisszint mellett a neutropenia az egyetlen toxicitás, akkor a terápiát ki kell egészíteni granulocytakolónia-stimuláló faktorral (G-CSF)

Köpenysejtes lymphoma (MCL) vagy folliculáris lymphoma (FL)

Tumorlízis-szindróma (TLS)
Az első ciklus első hetében – vagy hosszabb ideig, ha klinikailag indokolt – minden betegnek TLS-profilaxisban kell részesülnie (allopurinol, razburikáz vagy azzal ekvivalens kezelés az intézményi irányelveknek megfelelően), és biztosítani kell a megfelelő hidratáltságot (*per os*). A TLS monitorozása érdekében a betegeknél az első ciklus alatt, valamint klinikailag indokolt esetben hetente vérkémiai vizsgálatot kell végezni.
Laboratóriumi TLS vagy 1. fokú klinikai TLS esetén a lenalidomid-kezelés változatlanul folytatható (fenntartó dózis), vagy a kezelőorvos megítélése alapján egy dózisszinttel csökkentve folytatható. Az elektrolitzavarok rendeződéséig biztosítani kell az intenzív intravénás hidratálást és a helyi standard eljárásnak megfelelő orvosi ellátást. A hyperuricaemia mérséklésére razburikáz-kezelésre lehet szükség. A beteg hospitalizációja a kezelőorvos megítélésének függvénye.
2–4. fokú klinikai TLS esetén a lenalidomid-kezelést meg kell szakítani, és hetente vagy klinikailag indokolt gyakorisággal vérkémiai vizsgálatot kell végezni. Az elektrolitzavarok rendeződéséig biztosítani kell az intenzív intravénás hidratálást és a helyi standard eljárásnak megfelelő orvosi ellátást. A razburikáz-kezelés és a beteg hospitalizációja a kezelőorvos megítélésének függvénye. A TLS 0. fokra történő rendeződésekor a lenalidomid-kezelés a kezelőorvos megítélése alapján az eggyel alacsonyabb dózisszinten folytatható (lásd 4.4 pont).

Tumorfellángolási reakció
A kezelőorvos megítélése alapján a lenalidomid-kezelés 1. vagy 2. súlyossági fokú tumorfellángolási reakciót (tumour flare reaction, TFR) mutató betegeknél megszakítás, illetve módosítás nélkül folytatható. A kezelőorvos megítélése alapján nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek (NSAID), rövid hatástartamú kortikoszteroidok és/vagy kábító fájdalomcsillapítók alkalmazhatóak. A 3. vagy 4. súlyossági fokú TFR-t mutató betegeknél fel kell függeszteni a lenalidomid-kezelést és NSAID-, kortikoszteroid- és/vagy kábító fájdalomcsillapító kezelést kell elkezdeni. A lenalidomid-kezelés a ciklus hátralévő részében ugyanazon a dózisszinten újrakezdhető, ha a TFR legfeljebb 1. súlyossági fokúra rendeződik. A betegek a tünetek csillapítása érdekében az 1. és 2. súlyossági fokú TFR kezelésére vonatkozó iránymutatás szerint kezelhetők (lásd 4.4 pont).

Az összes javallat esetében

A lenalidomiddal összefüggőnek tulajdonított egyéb 3. vagy 4. súlyossági fokú toxicitások esetén abba kell hagyni a kezelést, és – az orvos döntésétől függően – eggyel alacsonyabb dózisszinten kell azt újrakezdeni, amikor a toxicitás legfeljebb 2. súlyossági fokúra rendeződött.

Második vagy 3. súlyossági fokú bőrkiütés esetén fontolóra kell venni a lenalidomid-kezelés megszakítását vagy abbahagyását. Feltétlenül abba kell hagyni a lenalidomid-kezelést angiooedema, anaphylaxiás reakció, 4. súlyossági fokú bőrkiütés, exfoliatív vagy hólyagos bőrkiütés, illetve Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis (TEN) vagy eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) gyanúja esetén, és nem szabad azt újrakezdeni ezen reakciók elmúlása után sem.

Különleges betegpopulációk

Gyermekek és serdülők
A lenalidomid gyermekek és serdülők esetében – születéstől 18 éves korig – nem alkalmazható a biztonságossággal kapcsolatos aggályok miatt (lásd 5.1 pont).

Idősek
A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található.
A lenalidomidot a klinikai vizsgálatok során 91 éves korig alkalmazták myeloma multiplexes betegek, 95 éves korig alkalmazták myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek, illetve 95 éves korig alkalmazták köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek kezelésére (lásd 5.1 pont).

Mivel a csökkent veseműködés valószínűsége idős betegeknél nagyobb, óvatosan kell eljárni az adag kiválasztásánál, és a vesefunkció ellenőrzése javasolt.

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra nem alkalmas betegeknél
A 75 éves és idősebb, myeloma multiplex-szel újonnan diagnosztizált betegeket gondosan ki kell vizsgálni, mielőtt a kezelés mellett döntenének (lásd 4.4 pont).

Dexametazon és lenalidomid kombinációjával kezelt 75 évesnél idősebb betegek esetében a dexametazon kezdő adagja napi 20 mg mindegyik 28 napos kezelési ciklus 1., 8., 15. és 22. napján.

A melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt 75 évesnél idősebb betegek esetében nincs javasolt dózismódosítás.

Olyan 75 éves és idősebb, myeloma multiplex-szel újonnan diagnosztizált betegeknél, akik lenalidomidot kaptak, magasabb volt a súlyos mellékhatások és a kezelés abbahagyásához vezető mellékhatások incidenciája.

A 75 éves és idősebb, myeloma multiplex-szel újonnan diagnosztizált betegek kevésbé tolerálták a lenalidomid kombinációs terápiát, mint a fiatalabb populáció. Ezek a betegek a 75 év alatti betegekhez képest nagyobb gyakorisággal hagyták abba a kezelést intolerancia (3. vagy 4. súlyossági fokú nemkívánatos események és súlyos nemkívánatos események) miatt.

Myeloma multiplex: legalább egy korábbi terápiával már kezelt betegek
A lenalidomid/dexametazon- és placebo/dexametazon-csoportok között nem volt jelentős különbség a 65 éves és annál idősebb myeloma multiplexben szenvedő betegek arányát illetően. Az idősebb és a fiatalabb betegek között összességében nem mutatkozott különbség a kezelés biztonságosságát és hatásosságát illetően, habár nem zárható ki nagyobb predispozíció az idős betegeknél.

Myelodysplasiás szindrómák
A lenalidomiddal kezelt, myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegeknél összességében nem figyeltek meg különbséget a biztonságosság és a hatásosság tekintetében a 65 év feletti, illetve a fiatalabb betegek között.

Köpenysejtes lymphoma
A lenalidomiddal kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél összességében nem figyeltek meg különbséget a biztonságosság és a hatásosság tekintetében a 65 éves vagy idősebb, illetve 65 évnél fiatalabb betegek között.

Folliculáris lymphoma
Lenalidomid és rituximab kombinációjával kezelt, folliculáris lymphomában szenvedő betegek esetében a 65 éves és annál idősebb betegeknél észlelt mellékhatások összesített gyakorisága hasonló a 65 év alattiaknál tapasztalthoz. A két korcsoport között nem figyeltek meg különbséget a hatásosságban.

Vesekárosodásban szenvedő betegek
A lenalidomid kiválasztása elsősorban a vesén keresztül történik; nagyobb fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél csökkent lehet a kezeléssel szembeni tolerancia (lásd 4.4 pont). Óvatosan kell eljárni az adag kiválasztásánál, és a vesefunkció ellenőrzése javasolt.

Enyhe vesekárosodásban és myeloma multiplexben, myelodysplasiás szindrómákban, köpenysejtes lymphomában vagy folliculáris lymphomában szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására. Közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetén az alábbi adagmódosítás javasolt a kezelés kezdetén és a kezelés során mindvégig. Végstádiumú vesebetegséggel (End Stage Renal Disease – ESRD) (30 ml/perc alatti, dialízist igénylő CrCl) nincs III. fázisú vizsgálatokból származó tapasztalat.

Multiple myeloma

Veseműködés (kreatinin-clearance, CrCl)	**Adagmódosítás**

Közepes fokú vesekárosodás (30 ≤ CrCl < 50 ml/perc)	Naponta egyszer 10 mg[1]
Súlyos vesekárosodás (CrCl < 30 ml/perc és nem szükséges dialízis)	Naponta egyszer 7,5 mg[2] Minden másnap 15 mg
Végstádiumú vesebetegség (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 30 ml/perc és dialízis szükséges)	Naponta egyszer 5 mg. Az adagot dialízis-napokon a dialízis után kell alkalmazni.

[1] Két ciklus után az adag napi egyszeri 15 mg-ra növelhető, ha a beteg nem reagál a kezelésre, de azt tolerálja.
[2] Azokban az országokban, ahol a 7,5 mg-os kapszula kapható.

Myelodysplasiás szindrómák

Veseműködés (kreatinin-clearance)	**Az adag módosítása**	
Közepes fokú vesekárosodás (30 ≤ CrCl < 50 ml/perc)	Kezdő dózis	5 mg naponta egyszer (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján)
	-1. dózisszint*	2,5 mg naponta egyszer (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)
	-2. dózisszint*	másnaponta 2,5 mg (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)
Súlyos vesekárosodás CrCl < 30 ml/perc és nem szükséges dialízis)	Kezdő dózis	2,5 mg naponta egyszer (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján)
	-1. dózisszint*	másnaponta 2,5 mg (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)
	-2. dózisszint*	hetente kétszer 2,5 mg (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)
Végstádiumú vesebetegség (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 30 ml/perc és dialízis szükséges) Azokon a napokon, amikor dialízist végeznek, a dózist a dialízis elvégzése után kell alkalmazni.	Kezdő dózis	2,5 mg naponta egyszer (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján)
	-1. dózisszint*	másnaponta 2,5 mg (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)
	-2. dózisszint*	hetente kétszer 2,5 mg (az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján)

* Ajánlott dóziscsökkentési lépések a kezelés során és a kezelés újrakezdésekor 3. vagy 4. súlyossági fokú neutropenia vagy thrombocytopenia, illetve egyéb, a lenalidomid alkalmazásával összefüggésben állónak ítélt 3. vagy 4. súlyossági fokú toxicitás kezelése érdekében, a fentiekben leírtak szerint.

Köpenysejtes lymphoma

Veseműködés (kreatinin-clearance, CrCl)	**Adagmódosítás** (ismétlődő, 28 napos ciklusok 1-21. napján)
Közepes fokú vesekárosodás (30 ≤ CrCl < 50 ml/perc)	10 mg naponta egyszer[1]
Súlyos vesekárosodás (CrCl < 30 ml/perc és nem szükséges dialízis)	7,5 mg naponta egyszer[2] másnaponta 15 mg
Végstádiumú vesebetegség (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 30 ml/perc és dialízis szükséges)	5 mg naponta egyszer. Az adagot dialízis-napokon a dialízis után kell alkalmazni.

[1] Két ciklus után az adag napi egyszeri 15 mg-ra növelhető, ha a beteg nem reagál a kezelésre, de azt tolerálja.
[2] Azokban az országokban, ahol a 7,5 mg-os kapszula kapható.

Folliculáris lymphoma

Veseműködés (CrCl)	**Adagmódosítás** (az ismétlődő, 28 napos ciklusok 1-21. napján))
Közepes fokú vesekárosodás (30 ≤ CrCl < 60 ml/perc)	10 mg naponta egyszer[1,2]
Súlyos vesekárosodás (CrCl < 30 ml/perc és nem szükséges dialízis)	5 mg naponta egyszerNem áll rendelkezésre adat[3]
Végstádiumú vesebetegség (End Stage Renal Disease, ESRD) (CrCl < 30 ml/perc és dialízis szükséges)	5 mg naponta egyszer. Az adagot dialízis-napokon a dialízis után kell alkalmazni.Nem áll rendelkezésre adat[3]

[1] Két ciklus után az adag napi egyszeri 15 mg-ra növelhető, ha a beteg tolerálja a kezelést.
[2] 10 mg-os kezdő adaggal kezelt betegeknél lenalidomidnak tulajdonított 3. vagy 4. fokú neutropenia vagy thrombocytopenia esetén vagy egyéb 3. vagy 4. fokú toxicitás esetén alkalmazott dóziscsökkentéskor az adag nem csökkenthető másnaponta 5 mg vagy napi egyszer 2,5 mg alá
[3] A súlyos vesekárosodásban vagy ESRD-ben szenvedő betegeket kizárták ebből a vizsgálatból.

Vesekárosodásban szenvedő Károsodott veseműködésű betegek esetében a lenalidomid-kezelés megkezdése után a további dózismódosításokat a beteg egyedi toleranciája alapján, az alább leírtak szerint kell végezni.

Májkárosodásban szenvedő betegek
A lenalidomidot hivatalosan nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél, és nincsenek specifikus dózisjavallatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás.
A Lenalidomide Krka kapszulákat szájon át a beütemezett napokon, hozzávetőleg ugyanabban az időpontban kell bevenni. A kapszulákat tilos felnyitni, összetörni vagy megrágni (lásd 6.6 pont). A kapszulákat egészben kell lenyelni, lehetőleg vízzel, étellel együtt vagy étkezéstől függetlenül.

A lenalidomid-kapszulákat nem szabad a buborékcsomagoláson átnyomni, mert ez a kapszula károsodását okozhatja. A kapszula csomagolásból való eltávolításához egy leválasztott buborékcsomagolási egységről le kell húzni a fóliát.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Terhes nők.
- Fogamzóképes nők, kivéve, ha betartják a terhességmegelőző program összes követelményét (lásd 4.4 és 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Amennyiben a lenalidomidot más gyógyszerekkel kombinációban adják, a kezelés megkezdése előtt tanulmányozni kell az adott gyógyszerek Alkalmazási előírását is.

Figyelmeztetések terhesség esetén
A lenalidomid szerkezetileg hasonló a talidomidhoz. A talidomid ismert humán teratogén hatóanyag, amely súlyos, életet veszélyeztető veleszületett rendellenességeket okoz. A lenalidomid majmoknál a talidomidnál leírtakhoz hasonló malformációkat okozott (lásd 4.6 és 5.3 pont). Ha a terhesség alatt alkalmazzák a lenalidomidot, embernél a lenalidomid teratogén hatása várható.

A terhességmegelőző program követelményeit minden betegnek be kell tartania, hacsak nincs megbízható bizonyíték arra, hogy a beteg nem fogamzóképes.

A fogamzóképtelen nőkkel szemben támasztott követelmények

Egy nőbeteg vagy egy férfibeteg nő partnere fogamzóképesnek tekinthető, hacsak nem teljesül rá az alábbi követelmények közül legalább egy:
- 50 éves vagy annál idősebb, és a természetes amenorrhea legalább 1 éve tart (A daganatkezelést követő vagy szoptatás idején fennálló amenorrhea nem zárja ki a beteg fogamzóképességét).
- nőgyógyász szakorvos által igazolt korai petefészek-elégtelenség.
- előzetes kétoldali salpingo-oophorectomia vagy hysterectomia.
- XY genotípus, Turner-szindróma, uterusagenesia.

Tanácsadás

A fogamzóképes nők számára a lenalidomid ellenjavallt, hacsak nem teljesülnek rá a következő feltételek mindegyike:
- a beteg megérti a születendő magzatra gyakorolt várható teratogén kockázatot.
- a beteg megérti, hogy megszakítás nélküli, hatékony fogamzásgátlásra van szükség, a kezelés kezdetét megelőzően legalább 4 héten át, a kezelés teljes időtartama alatt és a kezelés befejezését követő további legalább 4 héten át.
- fogamzóképes nőknek még akkor is követniük kell a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó tanácsokat, ha amenorrheájuk van.
- a betegnek a hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó szabályokat be kell tudnia tartani.
- a beteg tájékoztatást kapott, és megértette a terhesség lehetséges következményeit és annak szükségességét, hogy terhesség veszélye esetén haladéktalanul kezelőorvoshoz kell fordulnia.
- a beteg megérti annak szükségességét, hogy a lenalidomid felírása után, negatív terhességi teszt esetén, a kezelést azonnal el kell kezdeni.
- a beteg megérti annak szükségességét és elfogadja, hogy legalább 4 hetente terhességi tesztet kell végezni, kivéve igazolt tubasterilizáció esetén.
- a beteg megerősíti, hogy megértette a lenalidomid használatával kapcsolatos veszélyeket és a megelőzési teendők szükségességét.

Lenalidomidot szedő férfi betegeknél a farmakokinetikai adatok azt bizonyítják, hogy a kezelés során a lenalidomid nagyon alacsony koncentrációban van jelen a humán spermában, a szer alkalmazásának abbahagyása után 3 nappal pedig már nem mutatható ki egészséges alanyok spermájából (lásd 5.2 pont). Óvintézkedésként – valamint azokat a különleges betegcsoportokat figyelembe véve, amelyeknél az elimináció elhúzódóbb, például vesekárosodásban szenvedőknél – minden lenalidomidot szedő férfi betegnek a következő feltételeket kell betartania:
- megértik a várható teratogén kockázatot, ha terhes vagy fogamzóképes nővel lépnek szexuális kapcsolatba.
- megértik a gumiovszer használatának szükségességét, ha a kezelés alatt, illetve a kezelés megszakítását és/vagy abbahagyását követő legalább 7 napon belül terhes vagy olyan fogamzóképes nővel lépnek szexuális kapcsolatba, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátló módszert (még akkor is, ha a férfi vasectomián esett át).
- megértik, hogy amennyiben nőnemű partnerük teherbe esik, mialatt ők a lenalidomidot szedik, vagy röviddel azután, hogy abbahagyták a lenalidomid szedését, azonnal tájékoztatniuk kell erről a kezelőorvosukat, és hogy javasolt a női partnert vizsgálatra és tanácsadásra a teratologiában szakképesítéssel vagy abban tapasztalattal rendelkező szakemberhez utalni.

A kezelést elrendelő kezelőorvosnak fogamzóképes nők esetén biztosítania kell, hogy:
- a beteg betartja a terhességmegelőző program követelményeit, beleértve annak igazolását, hogy azokat kielégítően megértette.
- a beteg elfogadja a fenti követelményeket.

Fogamzásgátlás
Fogamzóképes korú nőknek legalább egy hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a kezelés megkezdése előtt legalább 4 héten át, a kezelés alatt, és a lenalidomid-kezelés befejezését követő legalább 4 hétig, valamint az adagolás felfüggesztése során is, kivéve ha a beteg elkötelezi magát a teljes és folyamatos önmegtartóztatás mellett, és ezt havonta megerősíti. Ha a beteg nem alkalmaz elfogadott, hatékony fogamzásgátlást, akkor egy megfelelően képzett egészségügyi

szakemberhez kell utalni fogamzásgátlási tanácsadásra, hogy a beteg védekezni kezdhessen a teherbeesés ellen.

Megfelelő fogamzásgátlás érhető el például az alábbi módszerekkel:
- implantátum,
- levonorgesztrel-felszabadító méhen belüli rendszer (IUS),
- medroxiprogeszteron-acetát depo,
- tubasterilizáció,
- szexuális kapcsolat vasectomizált partnerrel; a vasectomiát 2 negatív sperma-vizsgálattal kell igazolni,
- csak progeszteront tartalmazó ovulációgátló tabletta (azaz dezogesztrel).

A lenalidomidot kombinációs kezelés részeként szedő myeloma multiplexes betegeknél, valamint kisebb mértékben a myeloma multiplexben, myelodysplasiás szindrómákban és köpenysejtes lymphomában szenvedő, lenalidomid-monoterápiában részesülő betegeknél a vénás thromboembolia megnövekedett kockázata miatt nem javasolt a kombinált orális fogamzásgátló tabletták alkalmazása (lásd még 4.5 pont). Ha a beteg már kombinált orális fogamzásgátlót szed, át kell térnie a fent felsorolt, hatékony módszerek egyikére. A vénás thromboembolia veszélye a kombinált orális fogamzásgátló felfüggesztését követő 4-6 héten még fennáll. A dexametazonnal történő együttes alkalmazás csökkentheti a fogamzásgátló szteroidok hatásosságát (lásd 4.5 pont).

Az implantátumok és a levonorgesztrel-felszabadító méhen belüli rendszerek növelik az eszköz behelyezésénél a fertőzések és a szabálytalan hüvelyi vérzés kockázatát. Meg kell fontolni profilaktikus antibiotikumok alkalmazását, különösen neutropeniás betegek esetén.

A réz méhen belüli fogamzásgátló eszközök használata általában nem javasolt az eszköz behelyezésénél fennálló lehetséges fertőzésveszély és a menstruációs vérveszteség miatt, amely a neutropeniás és a thrombocytopeniás betegeket veszélyeztetheti.

Terhességi teszt

Fogamzóképes nőknél a helyi gyakorlatnak megfelelően, orvosi felügyelet mellett legalább 25 mNE/ml érzékenységű terhességi tesztet kell végezni a lent leírtak szerint. Ez a követelmény vonatkozik azokra a fogamzóképes nőkre is, akik teljes és folyamatos önmegtartóztatást gyakorolnak. Ideális esetben a terhességi tesztnek, a kezelés felírásának és a gyógyszer kiadásának ugyanazon a napon kell történnie. A lenalidomid kiadása fogamzóképes nők számára a kezelés felírásától számított 7 napon belül kell, hogy megtörténjen.

A kezelés megkezdése előtt
Orvosi felügyelet mellett terhességi tesztet kell végezni a lenalidomid felírásakor, vagy az ezt megelőző 3 napban, ha a beteg hatékony fogamzásgátló módszert alkalmazott legalább 4 héten át. A tesztnek meg kell erősítenie, hogy a beteg nem terhes, amikor elkezdi a lenalidomid-kezelést.

A beteg folyamatos ellenőrzése a kezelés alatt és után
Legalább négyhetente orvosi felügyelet mellett terhességi tesztet kell végezni, beleértve a kezelés utáni legalább 4 hetet is, kivéve igazolt tubasterilizáció esetén. Ezeket a terhességi teszteket a gyógyszerfelírás napján vagy az azt megelőző 3 napban kell elvégezni.

További óvintézkedések

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ezeket a gyógyszereket soha nem adhatják oda más személyeknek, és a kezelés végén minden fel nem használt kapszulát vissza kell juttatniuk a gyógyszertárba biztonságos megsemmisítés céljából.

A lenalidomid-kezelés alatt (az adagolás megszakításának időszakait is beleértve) és annak befejezését követően még legalább 7 napig a betegek nem adhatnak vért, ondót vagy spermát.

Az egészségügyi szakembereknek és gondozóknak eldobható kesztyűt kell viselniük a

buborékcsomagolás, illetve a kapszula kezelésekor. A várandós vagy vélhetően várandós nőknek tilos kezelniük a buborékcsomagolást vagy a kapszulát (lásd 6.6 pont).

Oktatóanyag, a felírás és a kiadhatóság korlátozása

Hogy a magzati lenalidomid-expozíció elkerülésében segítse a betegeket, a forgalomba hozatali engedély jogosultja tájékozató anyagot készít egészségügyi szakemberek számára. Ez az információs anyag megerősíti a figyelmeztetést a lenalidomid várható teratogén hatását illetően, a kezelés megkezdése előtt fogamzásgátló módszereket ajánl, és útmutatóval szolgál a terhességi tesztek szükségességéről. A gyógyszert felíró orvosnak a terhességmegelőző programban foglaltak szerint tájékoztatnia kell a férfi- és nőbetegeket a várható teratogén kockázatról és a szigorú terhességmegelőző intézkedésekről, valamint el kell látnia a beteget a megfelelő oktatóbrosúrával, betegkártyával és/vagy az adott országban bevezetett betegkártyarendszernek megfelelő, ezzel egyenértékű eszközzel. Az illetékes nemzeti hatóságokkal együttműködve nemzeti szinten irányított forgalmazási rendszer került bevezetésre. Az irányított forgalmazási rendszer magába foglalja betegkártya és/vagy ezzel egyenértékű, a gyógyszerfelírás és/vagy kiadás ellenőrzésére szolgáló eszköz használatát, illetve a javallatra vonatkozó részletes adatok gyűjtését, hogy az adott országban szorosan ellenőrizni lehessen az indikáción kívüli alkalmazást. Ideális esetben a terhességi teszt elvégzésének, a vény felírásának és a gyógyszer kiadásának ugyanazon a napon kell történnie. A lenalidomidot fogamzóképes nőknek az orvosilag ellenőrzött negatív terhességiteszt-eredmény után, a gyógyszer felírását követő 7 napon belül kell kiadni. Fogamzóképes nőknek a gyógyszer felírása legfeljebb 4 hétre kiterjedő kezelési időtartamra és a jóváhagyott indikációkban alkalmazott adagolási rend szerint (lásd 4.2 pont), más betegeknek maximálisan 12 hétre kiterjedő kezelési időtartamra lehetséges.

Egyéb különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Myocardialis infarctus
A lenalidomidot kapó betegeknél myocardialis infarctusról számoltak be, különösen azoknál, akik az ismert kockázati tényezőkkel rendelkeznek, valamint az első 12 hónapon belül, dexametazonnal történő együttes alkalmazása esetén. Azokat a betegeket, akiknek ismert kockázati tényezőik vannak – például korábbi thrombosis – gondosan ellenőrizni kell, és megfelelő intézkedésekkel meg kell próbálni minimalizálni az összes befolyásolható kockázati tényezőt (például dohányzás, hypertonia és hyperlipidaemia).

Vénás és artériás thromboemboliás események
A myeloma multiplexes betegek esetén a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés a vénás thromboembolia (elsősorban a mélyvénás thrombosis és tüdőembólia) fokozott kockázatával jár. A vénás thromboembolia kockázatát kisebb mértékben észleltek a melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomid alkalmazása kapcsán.

Myeloma multiplexben, myelodysplasiás szindrómákban és köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében a lenalidomid-monoterápia a vénás thromboembolia (elsősorban mélyvénás thrombosis és tüdőembólia) alacsonyabb kockázatával járt, mint a myeloma multiplexben szenvedő, kombinációs terápia részeként lenalidomiddal kezelt betegek esetében (lásd 4.5 és 4.8 pont).

A myeloma multiplexes betegeknél a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés az artériás thromboembolia (elsősorban a myocardialis infarctus és a cerebrovascularis események) fokozott kockázatával jár, amelyet a lenalidomid melfalánnal és prednizonnal kombinációban történő alkalmazása esetén kisebb mértékben figyeltek meg. Az artériás thromboembolia kockázata lenalidomid monoterápiával kezelt myeloma multiplexes betegeknél alacsonyabb, mint a kombinációs terápia részeként lenalidomiddal kezelt myeloma multiplexes betegeknél.

Ezért azokat a betegeket, akiknél a thrombosis ismert kockázati tényezői állnak fenn – például korábbi thrombosis – gondosan ellenőrizni kell. Megfelelő intézkedésekkel meg kell próbálni minimalizálni az összes befolyásolható kockázati tényezőt (például dohányzás, hypertensio és hyperlipidaemia). Az erythropoetikus szerek egyidejű alkalmazása vagy a kórtörténetben szereplő thromboemboliás események is növelhetik a thrombosis kockázatát ezeknél a betegeknél. Ezért az erythropoetikus szerek vagy egyéb olyan szerek, amelyek növelhetik a thrombosis kockázatát (pl. hormonpótló terápia) csak óvatosan alkalmazhatóak a lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt myeloma multiplexes betegeknél.

12 g/dl fölötti hemoglobin-koncentráció esetén abba kell hagyni az erythropoetikus szerek alkalmazását.

A betegnek és a kezelőorvosnak figyelnie kell a thromboembolia jeleit. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy szapora légzés, mellkasi fájdalom, kéz- vagy lábduzzadás tünetei esetén orvoshoz kell fordulniuk. Profilaktikus antithrombotikus gyógyszereket kell elrendelni különösképpen azoknál a betegeknél, akiknél a thrombosis további kockázati tényezői is jelen vannak. Azoknál a betegeknél, akiknél kockázati tényezők állnak fenn, gondos mérlegelés után egyénileg kell az antithrombotikus profilaktikus kezelésről dönteni.

Ha a beteg valamilyen thromboemboliás eseményt tapasztal, akkor a kezelést abba kell hagyni, és standard antikoaguláns kezelést kell kezdeni. Amint a betegnél beállították az antikoaguláns kezelést, és kezelték a thromboemboliás esemény minden esetleges szövődményét, a lenalidomid-kezelés az előny és a kockázat értékelésétől függően az eredeti dózissal újrakezdhető. A betegnek a lenalidomid-kezelés alatt folytatnia kell az antikoaguláns kezelést.

Pulmonalis hypertonia
Lenalidomiddal kezelt betegeknél pulmonalis hypertonia eseteiről számoltak be, ezen esetek közül némelyik fatális kimenetelű volt. A lenalidomid-terápia megkezdése előtt és a kezelés alatt vizsgálni kell a betegeknél a cardiopulmonalis alapbetegség okozta jeleket és tüneteket.

Neutropenia és thrombocytopenia
A lenalidomid legjelentősebb dóziskorlátozó toxicitásai a neutropenia és a thrombocytopenia. A cytopeniák kialakulásának ellenőrzése céljából a kezelés megkezdésekor, a lenalidomid-kezelés első 8 hetében hetente, valamint ezt követően havonta teljes vérképvizsgálatot kell végezni, melybe beletartozik a fehérvérsejtszám és a minőségi vérkép, a vérlemezkeszám, a hemoglobin és a hematokrit meghatározása. Köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél a 3. és a 4. ciklusban 2 hetente, azután pedig minden ciklus elején kell végezni az ellenőrzést. Folliculáris lymphomában szenvedő betegeknél az 1. ciklus (28 nap) első 3 hetében hetente kell ellenőrzést végezni, a 2-4. ciklusban kéthetente, az ezt követő ciklusokban pedig a ciklus kezdetekor. Szükség lehet a kezelés megszakítására vagy az adag csökkentésére (lásd 4.2 pont).

Neutropenia esetén, a beteg kezelése során az orvosnak fontolóra kell vennie növekedési faktorok alkalmazását. A beteget utasítani kell arra, hogy a lázas epizódokról azonnal számoljon be.
Fel kell hívni a betegek és az orvosok figyelmét, hogy figyeljenek oda a vérzés okozta panaszokra és tünetekre, köztük a petechiákra és epistaxisra, különösen azoknál a betegnél, akik egyidejűleg a vérzéshajlam fokozására hajlamos gyógyszereket kapnak (lásd 4.8 pont, Vérzéses zavarok).
A lenalidomid egyéb myelosuppressiv szerekkel való együttes alkalmazása során elővigyázatosság szükséges.

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: ASCT-n átesett, lenalidomid fenntartó kezelésben részesülő betegek
A CALGB 100104 vizsgálatban tapasztalt mellékhatások között voltak a nagy dózisú melfalán- és ASCT-kezelés (HDM/ASCT) után jelentett események és a fenntartó kezelés időszakában történt események. Egy további elemzésben a fenntartó kezelés kezdete után bekövetkezett eseményeket azonosították. Az IFM 2005-02 vizsgálatban csak a fenntartó kezelés időszakában történt nemkívánatos eseményeket tanulmányozták.

A lenalidomid fenntartó kezelést újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben (newly diagnosed multiple myeloma, NDMM) szenvedő, ASCT-n átesett betegeknél értékelő 2 vizsgálatban 4. súlyossági fokú neutropeniát összességében nagyobb gyakorisággal figyeltek meg a lenalidomid fenntartó kezelést alkalmazó karokon, mint a placebo fenntartó kezelést alkalmazó karokon [32,1% vs. 26,7% (16,1% vs. 1,8% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban, illetve 16,4% vs. 0,7% az IFM 2005-02 vizsgálatban]. A kezelésből eredő nemkívánatos eseményként a CALGB 100104 vizsgálatban a betegek 2,2%-ánál, az IFM 2005-02 vizsgálatban pedig a betegek 2,4%-ánál számoltak be a lenalidomid-kezelés abbahagyásához vezető neutropeniáról. 4. súlyossági fokú neutropeniáról mindkét vizsgálatban hasonló gyakoriságokkal számoltak be a lenalidomid fenntartó kezelést alkalmazó karokon, mint a placebo fenntartó kezelést alkalmazó karokon [0,4% vs.

0,5% (0,4% vs. 0,5% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban és 0,3% vs. 0% az IFM 2005-02 vizsgálatban]. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal számoljanak be a lázas epizódokról, mert szükség lehet a kezelés megszakítására és/vagy a dózis csökkentésére (lásd 4.2 pont).

A lenalidomid fenntartó kezelést NDMM-ben szenvedő, ASCT-n átesett betegeknél értékelő vizsgálatokban 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopeniát összességében nagyobb gyakorisággal figyeltek meg a lenalidomid fenntartó kezelést alkalmazó karokon, mint a placebo fenntartó kezelést alkalmazó karokon [37,5% vs. 30,3% (17,9% vs. 4,1% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban és 13,0% vs. 2,9% az IFM 2005-02 vizsgálatban]. Fel kell hívni a betegek és az orvosok figyelmét, hogy figyeljenek oda a vérzés okozta panaszokra és tünetekre, köztük a petechiákra és epistaxisra, különösen azoknál a betegnél, akik egyidejűleg a vérzéshajlam fokozására képes gyógyszereket kapnak (lásd 4.8 pont, Vérzéses zavarok).

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülő, transzplantációra nem alkalmas betegek
A SWOG S0777 vizsgálatban alacsonyabb gyakorisággal figyeltek meg 4. súlyossági fokú neutropeniát a bortezomibbal és dexametazonnal kominációban alkalmazott lenalidomid- (RVd) karon, mint az Rd komparátor karon (2,7% vs. 5,9%). 4. súlyossági fokú lázas neutropeniát hasonló gyakorisággal jelentettek az RVd és az Rd-karon (0,0% vs. 0,4%). A betegeknek javasolni kell, hogy azonnal számoljanak be a lázas epizódokról, mert szükség lehet a kezelés megszakítására és/vagy a dózis csökkentésére (lásd 4.2 pont).
3. vagy 4. súlyossági fokú thrombocytopeniát nagyobb gyakorisággal figyeltek meg az RVd-karon, mint az Rd komparátor karon (17,2 % vs. 9,4%).

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra nem alkalmas, kis dózisú dexametazonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek
A dexametazonnal kombinált lenalidomid-karokon kisebb mértékben figyeltek meg 4. súlyossági fokú neutropeniát, mint a komparátor-karon (8,5% az Rd- [folyamatos kezelés] és Rd18- [18, négyhetes ciklusokban végzett kezelés] karon, szemben a melfalán/prednizon/talidomid-karon tapasztalt 15%-os gyakorisággal, lásd 4.8 pont). A 4. súlyossági fokú lázas neutropeniás epizódok megfeleltek a komparátor-karon megfigyelteknek (0,6% az Rd- és Rd18-karon lenalidomid/dexametazon kombinációval kezelt betegeknél, szemben a melfalán/prednizon/talidomid-karon tapasztalt 0,7%-os gyakorisággal, lásd 4.8 pont).

3. vagy 4. súlyossági fokú thrombocytopeniát ritkábban figyeltek meg az Rd és Rd18-karon, mint a komparátor-karon (8,1% a lenalidomid vs. 11% a komparátor-karon).

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra nem alkalmas, melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek
A lenalidomid melfalánnal és prednizonnal történő kombinálása újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb incidenciájával jár (34,1% a melfalán, prednizon és lenalidomid kombinációval, majd lenalidomiddal kezelt betegeknél [MPR+R], valamint a melfalán, prednizon és lenalidomid kombinációval, majd placebóval kezelt betegeknél [MPR+p], szemben a MPp+p-karon kezelt betegeknél észlelt 7,8%-os gyakorisággal; lásd 4.8 pont). 4. súlyossági fokú lázas neutropenia epizódjait ritkán figyelték meg (az MPR+R/MPR+p-val kezelt betegeknél 1,7%-os, ezzel szemben az MPp+p-val kezelteknél 0,0%-os gyakorisággal; lásd 4.8 pont).
A lenalidomid melfalánnal és prednizonnal történő kombinálása myeloma multiplexes betegeknél a 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopenia magasabb incidenciájával jár (40,4% a MPR+R/MPR+p-vel kezelt betegeknél, ezzel szemben 13,7% az MPp+p-val kezelt betegeknél; lásd 4.8 pont).

Myeloma multiplex: legalább egy korábbi terápiával már kezelt betegek
A legalább egy korábbi terápiával már kezelt myeloma multiplexes betegek esetén a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés 4. súlyossági fokú neutropenia nagyobb incidenciájával jár (5,1% a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek és 0,6% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén; lásd 4.8 pont). Esetenként 4. súlyossági fokú lázas neutropeniás epizódot figyeltek meg (0,6%

a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek, illetve 0,0% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén; lásd 4.8 pont).
A myeloma multiplexes betegek esetén a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés 3. súlyossági fokú és 4. súlyossági fokú thrombocytopenia nagyobb incidenciájával jár (9,9% és 1,4% a lenalidomid/dexametazon- kezelt betegek, illetve 2,3% és 0,0% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén; lásd 4.8 pont).

Myelodysplasiás szindrómák
Myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek esetében a lenalidomid-kezelés a 3. és 4. súlyossági fokú neutropenia és thrombocytopenia magasabb incidenciájával jár (lásd 4.8 pont).

Köpenysejtes lymphoma
Köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében a lenalidomid-kezelés a 3. és 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb incidenciájával jár a kontroll-kar betegeihez képest (lásd 4.8 pont).

Folliculáris lymphoma
Folliculáris lymphomában szenvedő betegeknél a lenalidomid és rituximab kombinációja a 3. és 4. fokú neutropenia nagyobb gyakoriságával volt összefüggésben, mint a placebo/rituximab kar betegeinél. A lázas neutropenia és a 3., illetve 4. fokú thrombocytopenia gyakoribb volt a lenalidomid/rituximab karon (lásd 4.8 pont).

Pajzsmirigybetegségek
Hypothyreosisos és hyperthyreosisos esetekről számoltak be. A kezelés megkezdése előtt javasolt gondoskodni a pajzsmirigyműködést befolyásoló társbetegségek optimális kontrolljáról. A kezelés megkezdésekor és a későbbiekben rendszeresen javasolt ellenőrizni a pajzsmirigyműködést.

Perifériás neuropathia
A lenalidomid szerkezetileg hasonló a talidomidhoz, mely utóbbiról ismert, hogy súlyos perifériás neuropathiát okoz.
Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex esetén a dexametazonnal vagy melfalánnal és prednizonnal kombinációban alkalmazott lenalidomid-kezelés, illetve lenalidomid-monoterápia vagy hosszú távú lenalidomid-terápia mellett nem figyelték meg a perifériás neuropathia fokozott előfordulását.

A lenalidomid intravénás bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban történő alkalmazása myeloma multiplexes betegeknél a perifériás neuropathia nagyobb előfordulási gyakoriságával jár. A gyakoriság kisebb volt a bortezomib subcutan alkalmazása mellett. A további információkat illetően lásd a 4.8 pontot és a bortezomib Alkalmazási előírását.

Tumorfellángolási reakció és tumor lízis szindróma
Mivel a lenalidomid antineoplastikus hatással rendelkezik, szövődményként tumorlízis-szindróma (TLS) léphet fel. Beszámoltak TLS és tumorfellángolási reakció (tumour flare reaction, TFR) esetekről, beleértve végzetes kimenetelűeket is (lásd 4.8 pont). Azokat a betegeket fenyegeti a TLS és a TFR, akiknél a kezelést megelőzően nagy a daganatos elváltozás. Ilyen betegeknél óvatosan kell eljárni a lenalidomid-kezelés bevezetésekor. Ezeket a betegeket folyamatosan monitorozni kell, különösen az első ciklus és a dózisemelés időszakában, és meg kell tenni a megfelelő óvintézkedéseket.

Köpenysejtes lymphoma
Gondos ellenőrzés és kivizsgálás szükséges a TRF kialakulása tekintetében. Azok a betegek lehetnek kitéve a TFR kockázatának, akiknél a diagnózis felállításakor magas a köpenysejtes lymphomára vonatkozó Nemzetközi Prognosztikai Index (mantle cell lymphoma International Prognostic Index, MIPI), illetve a kezelés megkezdésekor nagy méretű a daganatos elváltozás (legalább egy elváltozás legnagyobb átmérője ≥ 7 cm). A tumorfellángolási reakció a betegség progresszióját (PD) utánozhatja. Az MCL 002 és MCL 001 vizsgálatban részt vevő azon betegeket, akik 1., illetve 2. súlyossági fokú TFR-t tapasztaltak, kortikoszteroidokkal, nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerekkel (NSAID) és/vagy kábító fájdalomcsillapítókkal kezelték a TFR tüneteinek csillapítására. Az adott betegnél elvégzett gondos klinikai kivizsgálást követően kell meghozni a döntést a TFR kezelésére irányuló terápiás intézkedésekről (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Folliculáris lymphoma
Gondos ellenőrzés és kivizsgálás szükséges a TRF kialakulása tekintetében. A tumorfellángolás utánozhatja a betegség progresszióját. Az 1., illetve 2. súlyossági fokú TFR-t tapasztaló betegeket kortikoszteroidokkal, nemszteroid gyulladásgátló gyógyszerekkel (NSAID) és/vagy kábító fájdalomcsillapítókkal kezelték a TFR tüneteinek csillapítására. Az adott betegnél elvégzett gondos klinikai kivizsgálást követően kell meghozni a döntést a TFR kezelésére irányuló terápiás intézkedésekről (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Gondos ellenőrzés és kivizsgálás szükséges a TLS kialakulása tekintetében. Az első ciklus alatt vagy ha klinikailag indokolt, hosszabb ideig hetente végzett vérkémiai vizsgálatokon felül a betegeknek megfelelően hidratáltnak kell lenniük és TLS-profilaxisban kell részesülniük (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Tumorméret
Köpenysejtes lymphoma
A lenalidomid nem javasolt nagy tumormérettel rendelkező betegeknél, amennyiben más kezelési lehetőségek rendelkezésre állnak.

Korai halálozás
Az MCL-002. vizsgálatban összességében a korai (20 héten belül bekövetkező) halálozás előfordulásának kétségtelen növekedését tapasztalták. A vizsgálat kezdetén nagy tumormérettel rendelkező betegeknél fokozott a korai halálozás kockázata, a lenalidomid-karon 16/81 (20%), a kontroll-karon pedig 2/28 (7%) korai haláleset történt. 52 hétre vonatkozóan ugyanezek a számok a következőképpen alakultak: 32/81 (40%) és 6/28 (21%) (lásd 5.1 pont).

Nemkívánatos események
Az MCL-002 vizsgálatban az 1. kezelési ciklus során 11/81 (14%), nagy tumormérettel rendelkező betegnél állították le a terápiát a lenalidomid-karon, ezzel szemben a kontrollcsoportban 1/28 (4%) betegnél. A lenalidomid-karon a nagy tumormérettel rendelkező betegeknél a kezelés 1. kezelési ciklus alatti leállításának fő oka a nemkívánatos események fellépése volt, ez 7/11 (64%) betegnél fordult elő. A nagy tumormérettel rendelkező betegeknél ezért szorosan ellenőrizni kell a mellékhatások esetleges kialakulását (lásd 4.8 pont), beleértve a tumorfellángolási reakció (TFR) jeleit. A TFR esetén szükséges dózismódosításokat illetően lásd a 4.2 pontot.
A nagy tumorméret meghatározás szerint legalább egy, ≥ 5 cm átmérőjű elváltozást vagy 3, ≥ 3 cm-es elváltozást jelentett.

Allergiás reakciók és súlyos bőrreakciók
A lenalidomiddal kezelt betegeknél beszámoltak allergiás reakciók előfordulásáról, beleértve az angiooedemát, anaphylaxiás reakciót és súlyos bőrreakciókat (pl. SJS, TEN és DRESS) (lásd 4.8 pont). A gyógyszert felíró orvosoknak tájékoztatnuk kell a betegeket az ezek által a bőrreakciók által okozott panaszokról és tünetekről, és el kell mondaniuk, hogy kialakulásuk esetén haladéktalanul forduljanak orvoshoz. A lenalidomid kezelést angiooedema, anaphylaxiás reakció, hámló vagy hólyagos bőrkiütések jelentkezése, illetve SJS, TEN vagy DRESS gyanújának fennállása esetén abba kell hagyni, és ezen reakciók okán történt felfüggesztés esetén nem is szabad újrakezdeni. Egyéb bőrreakciók esetén – azok súlyosságától függően – meg kell fontolni a lenalidomid kezelés felfüggesztését, illetve abbahagyását. Azokat a betegeket akiknél a korábbi talidomid kezelés allergiás reakciót váltott ki, szoros megfigyelés alatt kell tartani, mert az irodalmi adatok szerint a lenalidomid és a talidomid között fennállhat keresztallergia. Azok a betegek, akiknek a kórtörténetében talidomid- kezeléssel összefüggő súlyos fokú bőrkiütés szerepel, nem részesülhetnek lenalidomid-kezelésben.

Második primer tumorok
Klinikai vizsgálatokban megfigyelték a második primer tumorok (SPM) gyakoriságának emelkedését korábban lenalidomiddal/dexametazonnal kezelt myelomás betegekben (3,98/100 személyév), a kontrollcsoporthoz viszonyítva (1,38/100 személyév). A nem invazív SPM esetek basalsejtes és laphámsejtes bőrrákos megbetegedések voltak. Az invazív SPM esetek főként szolid tumorok voltak.

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes, transzplantációra nem alkalmas betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a progresszióig melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülő betegeknél 4,9-szeres emelkedést figyeltek meg hematológiai SPM-

ek (AML és MDS esetei) incidenciájában (1,75/100 személyév) a prednizonnal kombinációban adott melfalánnal kezeltekhez képest (0,36/100 személyév).

A szolid tumor SPM-ek incidenciájában 2,12-szeres emelkedést figyeltek meg a melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben (9 ciklus) részesülő betegeknél (1,57/100 személyév) a prednizonnal kombinációban adott melfalánnal kezeltekhez képest (0,74/100 személyév).
A progresszióig vagy 18 hónapon át lenalidomidot dexametazonnal kombinációban kapó betegeknél nem volt emelkedett a hematológiai SPM-ek incidenciája (0,16/100 személyév) a melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott talidomiddal kezeltekhez képest (0,79/100 személyév).
A progresszióig vagy 18 hónapon át dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülő betegeknél 1,3-szoros emelkedést figyeltek meg a szolid tumor SPM-ek incidenciájában (1,58/100 személyév) a melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott talidomiddal kezeltekhez képest (1,19/100 személyév).
Bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülő, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a hematológiai SPM-ek incidenciája 0,00-0,16/100 személyév, míg a solid tumorok incidenciája 0,21-1,04/100 személyév volt.
A lenalidomiddal összefüggő második primer tumorok fokozott kockázata az őssejt-transplantáció utáni NDMM esetében is számottevő. Noha ez a kockázat még nincs teljes mértékben jellemezve, de gondolni kell rá a lenalidomid-kezelés mérlegelése és alkalmazása esetén.
A hematológiai malignitások, leginkább az AML, az MDS és a B-sejtes malignitások (többek között a Hodgkin-lymphoma) incidencia-aránya a lenalidomid-karokon 100 betegévenként 1,31, a placebokarokon pedig 100 betegévenként 0,58 volt (az ASCT után lenalidomidot kapott betegek esetében 100 betegévenként 1,02 és az ASCT után lenalidomidot nem kapott betegek esetében 100 betegévenként 0,60). A szolid tumorok incidenciaaránya a lenalidomid-karokban 100 betegévenként 1,36, a placebokarokban pedig 100 betegévenként 1,05 volt (az ASCT után lenalidomidot kapott betegek esetében 100 betegévenként 1,26 és az ASCT után lenalidomidot nem kapott betegek esetében 100 betegévenként 0,60).
A második primer hematológiai tumorok rosszindulatú daganat kockázatát az akár melfalánnal kombinációban, akár közvetlenül nagy dózisú melfalán-kezelést vagy ASCT-t követően alkalmazott lenalidomid-kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni. A kezelőorvosnak gondosan fel kell mérnie a beteg állapotát a kezelés előtt és közben a standard rákszűrési módszereket alkalmazva a második primer tumorok diagnosztizálására és a javallat szerint meg kell kezdenie a kezelést.

Akut myeloid leukemiává történő progresszió alacsony, illetve közepes-1. kockázatú MDS-ben
Karyotípus
A kiindulási változók, köztük a komplex citogenetikai rendellenességek AML-vá történő progresszióval járnak együtt azoknál a betegeknél, akik transzfúzió-dependensek és Del (5q) mutációval rendelkeznek. A lenalidomiddal alacsony, illetve közepes-1. kockázatú myelodysplasiás szindrómákban végzett két klinikai vizsgálat összevont elemzése során a komplex citogenetikai rendellenességekkel rendelkező vizsgálati alanyok esetében volt a legmagasabb (38,6%) az AML-vá történő progresszió becsült 2 éves kumulatív kockázata (38,6%). Az AML-vá történő progresszió becsült 2 éves gyakorisága izolált Del (5q) mutációval rendelkező betegek esetében 13,8% volt, szemben a Del (5q) mutációval és egy további citogenetikai rendellenességgel rendelkező betegek 17,3%-os gyakoriságával.

Következésképp a lenalidomid előny/kockázat aránya Del (5q) mutációval és komplex citogenetikai rendellenességekkel járó MDS esetén nem ismert.

TP53-státusz
TP53-mutáció a Del 5q típusú mutációval rendelkező, alacsonyabb kockázatú MDS-ben szenvedő betegek 20-25%-ánál található meg, és az akut myeloid leukemiává (AML) történő progresszió fokozott kockázatával jár. A lenalidomiddal alacsony vagy közepes-1. kockázatú myelodysplasiás szindrómákban végzett klinikai vizsgálat (MDS-004) post-hoc elemzése során az AML-vá történő progresszió becsült 2 éves gyakorisága 27,5% volt az IHC-p53 pozitív (a TP53-mutációs státusz helyettesítő paramétereként a p53-protein immunhisztokémiai meghatározásával az erős nuclearis festődés 1%-os határértéke) és 3,6% az IHC-p53 negatív betegeknél (p = 0,0038) (lásd 4.8 pont).

Más malignus betegség kialakulásával járó progresszió köpenysejtes lymphomában

Köpenysejtes lymphomában ismert az AML, a B-sejtes malignus betegségek, valamint a nem melanoma típusú bőrrák (non-melanoma skin cancer, NMSC) kialakulásának kockázata.

Második primer malignitás folliculáris lymphomában
Folliculáris lymphomában szenvedő betegek részvételével végzett relapszáló/refrakter iNHL klinikai vizsgálatban nem volt megfigyelhető a második primer malignitások (SPM) fokozott kockázata a lenalidomid/rituximab karon a placebo/rituximab karral összehasonlítva. AML-ben a hematológiai SPM gyakorisága a lenalidomid/rituximab karon 0,29/100 személyév volt, összehasonlítva a placebo/rituximab kezelést kapó betegeknél észlelt 0,29/100 személyévvel. A hematológiai és szolid tumor SPM-ek gyakorisága (a nem-melanoma bőrrákok kivételével) 0,87/100 személyév volt a lenalidomid/rituximab karon, összehasonlítva a placebo/rituximab kezelést kapó betegeknél észlelt 1,17/100 személyévvel, a 30,59 hónapos (tartomány: 0,6-50,9 hónap) medián utánkövetési időtartam mellett.

A nem melanoma típusú bőrrákok (laphámsejtes vagy basalsejtes bőrrákok) felismert kockázatot jelentenek.

A kezelőorvosoknak monitorozniuk kell a betegeknél az SPM-ek kialakulását. A lenalidomid-kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell a lenalidomid potenciális előnyét és az SPM kialakulásának kockázatát.

Májbetegségek
Kombinációs terápiában adott lenalidomiddal kezelt betegeknél májelégtelenséggel járó, köztük halálos kimenetelű esetekről számoltak be: akut májelégtelenségről, toxicus hepatitisről, cytolyticus hepatitisről, cholestaticus hepatitisről és kevert cytolyticus/cholestaticus hepatitisről. A gyógyszerek által okozott súlyos hepatotoxicitás mechanizmusa továbbra is ismeretlen, bár néhány esetben a már fennálló vírusos májbetegség, az emelkedett kiindulási májenzimszintek és az esetleges antibiotikumos kezelés kockázati tényezőként szerepelhet.

Gyakran számoltak be kóros májfunkciós vizsgálati eredményekről, amelyek általában nem jártak tünetekkel, és az adagolás megszakításakor rendeződtek. Amint a paraméterek visszatértek a kiindulási értékre, fontolóra vehető az alacsonyabb adaggal történő kezelés.

A lenalidomid a veséken keresztül választódik ki. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a gyakoribb hematológiai mellékhatások, illetve a hepatotoxicitás kockázatát fokozó plazmaszintek elkerülése érdekében fontos a dózist korrigálni. A májműködés ellenőrzése javasolt, különösen akkor, ha a máj korábbi, vagy egyidejű vírusfertőzése áll fenn, vagy ha a lenalidomidot olyan gyógyszerekkel együtt adják, amelyekről ismert, hogy alkalmazásuk a máj működészavarával jár.

Fertőzés neutropeniával vagy anélkül
A myeloma multiplexes betegek hajlamosak a fertőzésekre, köztük pneumoniára. A fertőzések magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg a dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid alkalmazásakor, mint az NDMM-ben szenvedő, transzplantációra nem alkalmas betegek kezelése esetében, valamint a lenalidomid fenntartó kezeléssel a placebóhoz képest az NDMM-ben szenvedő, ACST-n átesett betegek MPT-kezelése esetében. Neutropeniával összefüggésben kialakult, legalább 3. súlyossági fokú fertőzések a betegek kevesebb, mint harmadánál jelentkeztek. Azokat a betegeket, akiknél ismerten fertőzések kockázati tényezői állnak fenn, szorosan ellenőrizni kell. Az összes beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy fertőzés első tüneteinek (például köhögés, láz stb.) észlelésekor azonnal forduljanak orvoshoz, lehetővé téve ezzel a kezelés korai megkezdését a súlyosság mérséklése érdekében.

Vírusreaktiváció
Lenalidomiddal kezelt betegeknél ritka esetekben vírus reaktiváció eseteiről számoltak be, köztük herpes zoster vagy hepatitis B vírus (HBV) reaktiváció súlyos eseteiről.

A vírusreaktiváció néhány esetben végzetes kimenetelű volt.

A herpes zoster reaktiváció néhány esete disszeminált herpes zostert, herpes zoster meningitist, illetve ophtalmicus herpes zostert eredményezett, ami a lenalidomid-kezelés átmeneti felfüggesztését vagy végleges leállítását, illetve megfelelő antivirális kezelést tett szükségessé.

Ritka esetekben a hepatitis B reaktiválódásáról számoltak be lenalidomid-kezelésben részesülő olyan betegeknél, akik korábban hepatitis B vírussal fertőződtek meg. Ezek közül néhány eset akut májelégtelenségig progrediált, ami a lenalidomid alkalmazásának abbahagyását, és megfelelő antivirális kezelést tett szükségessé. A lenalidomid-kezelés megkezdése előtt meg kell határozni a beteg hepatitis B vírus státuszát. Azoknál a betegeknél, akiknél pozitív a HBV-fertőzés kimutatására irányuló vizsgálat, javasolt a hepatitis B kezelésére szakosodott orvossal konzultálni. Elővigyázatosság szükséges, amennyiben a lenalidomidot olyan betegeknél alkalmazzák, akik korábban HBV-vel fertőződtek, beleértve az anti-HBc pozitív, de HBsAg negatív betegeket is. Ezeknél a betegeknél a terápia során mindvégig szorosan ellenőrizni kell az aktív HBV-fertőzés okozta panaszok és tünetek előfordulását.

Progresszív multifocalis leukoencephalopathia
A lenalidomid vonatkozásában beszámoltak progresszív multifokális leukoenkephalopathia (PML) előfordulásáról, köztük halálos kimenetelű esetekről is. A lenalidomid-kezelés kezdetét követő több hónaptól több évig terjedő időszakban számoltak be PML előfordulásáról. Általában olyan betegekről tettek jelentést, akik egyidejűleg dexametazont vagy előzetesen más immunszupresszív kemoterápiás kezelést kaptak. Az orvosoknak rendszeres időközönként ellenőrizniük kell a betegeket, és figyelembe kell venniük a PML lehetőségét az új keletű vagy romló neurológiai, kognitív vagy viselkedésbeli jeleket vagy tüneteket mutató betegek differenciáldiagnózisa során. A betegeknek azt is javasolni kell, hogy tájékoztassák partnerüket vagy gondozóikat a kezelésükről, mivel ők észrevehetik azokat a tüneteket, amelyeknek a beteg nincs tudatában.

A PML értékelésnek a következő vizsgálatokon kell alapulnia: neurológiai konzultáció, az agy MR-vizsgálata, valamint az agy-gerincvelői folyadék DNS polimeráz-láncreakcióval (PCR) történő elemzése JC-vírusra (JCV) vagy agybiopsia JCV kimutatás céljából. A JCV-re végzett negatív PCR nem zárja ki a PML lehetőségét. További utánkövetés és értékelés válhat szükségessé, amennyiben nem sikerül alternatív diagnózist felállítani.

Ha PML-re van gyanú, a további adagokat fel kell függeszteni addig, amíg a PML-t ki nem zárják. Ha a PML-t megerősítik, a lenalidomid adását végleg abba kell hagyni.

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegek
Magasabb volt az intolerancia (3. vagy 4. súlyossági fokú nemkívánatos események, súlyos nemkívánatos események, a kezelés abbahagyása) előfordulási gyakorisága a 75 év feletti, III-as ISS stádiumú, 2-es vagy magasabb ECOG PS pontszámú, illetve 60 ml/perc alatti CLcr-szel rendelkező betegeknél, amikor a lenalidomidot kombinációban adták. A betegeknél gondosan – életkorukat, a III-as ISS stádiumot, a 2-es vagy magasabb ECOG PS pontszámot, illetve a 60 ml/perc alatti CLcr-t figyelembe véve – mérlegelni kell, hogy képesek-e tolerálni a lenalidomid kombinációs kezelést (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Cataracta
Nagyobb gyakorisággal számoltak be cataracta előfordulásáról a dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülő betegeknél, különösen hosszú ideig tartó alkalmazás esetén. A látásélesség rendszeres ellenőrzése javasolt.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Erythropoetikus vagy egyéb olyan szereket, amelyek növelhetik a thrombosis kockázatát (pl. hormonpótló terápia) óvatosan kell alkalmazni lenalidomiddal és dexametazonnal kezelt myeloma multiplexes betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Orális fogamzásgátlók

Orális fogamzásgátlókkal nem végeztek interakciós vizsgálatot. A lenalidomid nem enziminduktor. Egy humán hepatocitákkal végzett *in vitro* vizsgálatban a lenalidomid a különböző tesztelt koncentrációknál nem indukálta a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 és CYP3A4/5 enzimeket. Így a monoterápiában alkalmazott lenalidomid mellett nem várható a gyógyszerek – a hormonális fogamzásgátlókat is ideértve – hatásosságának csökkenését eredményező indukció. A dexametazon azonban a CYP3A4 enzim ismert enyhe-közepes fokú induktora, és valószínűleg egyéb enzimekre és szállítófehérjékre is hatással van. Nem zárható ki, hogy a kezelés során csökkenhet az orális fogamzásgátlók hatásossága. Hatékony

terhességmegelőző intézkedéseket kell alkalmazni (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Warfarin

A lenalidomid 10 mg-os ismételt adagjainak együttes alkalmazása nem volt hatással az egyszeri adagolású R- és S-warfarin farmakokinetikájára. Egyszeri adagolású 25 mg warfarin együttes alkalmazása nem volt hatással a lenalidomid farmakokinetikájára. Nem ismert azonban, hogy a dexametazonnal történő együttes klinikai alkalmazás során fellép-e kölcsönhatás. A dexametazon enyhe-közepes fokú enziminduktor, és a warfarinra gyakorolt hatása nem ismert. A kezelés alatt warfarin-koncentráció szoros ellenőrzése ajánlott.

Digoxin

Naponta egyszer 10 mg lenalidomiddal történő együttes alkalmazás 14%-kal megnöveli a plazma digoxin-expozícióját (0,5 mg, egyszeri adag) 90%-os CI (konfidencia intervallum) mellett [0,52%-28,2%]. Azonban nem ismert, hogy a hatás ettől eltér-e klinikai alkalmazás során (nagyobb lenalidomid adag és egyidejű dexametazon-kezelés esetén). Ezért a lenalidomid-kezelés alatt ajánlott a digoxin koncentrációjának követése.

Sztatinok

Sztatinok lenalidomiddal történő alkalmazása esetén magasabb a rhabdomyolysis kockázata, ami egyszerű additív hatás lehet. Fokozottabb klinikai és laboratóriumi ellenőrzésre van szükség, különösen a kezelés első heteiben.

Dexametazon

A dexametazon egyszeri vagy ismételt dózisainak (40 mg naponta egyszer) együtt adása nem gyakorolt klinikailag lényeges hatást az ismételt dózisú (25 mg naponta egyszer) lenalidomid farmakokinetikájára.

Kölcsönhatások P-glikoprotein (P-gp) inhibitorokkal

A lenalidomid *in vitro* a P-gp szubsztrátja, de nem P-gp-inhibitor. Az erős P-gp-inhibitor kinidin (napi kétszer 600 mg) vagy a közepesen erős P-gp-inhibitor/-szubsztrát temszirolimusz (25 mg) ismételt dózisainak együtt adása nem gyakorolt klinikailag lényeges hatást az ismételt dózisú lenalidomid (napi 25 mg) farmakokinetikájára. A lenalidomid nem változtatja meg a temszirolimusz farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

A lenalidomidot teratogén hatása miatt egy terhességmegelőző program keretében kell felírni (lásd 4.4 pont), hacsak nincs megbízható bizonyíték arra, hogy a beteg nem fogamzóképes.

Fogamzóképes korban lévő nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk. Ha lenalidomiddal kezelt nő teherbe esik, a kezelést meg kell szakítani, és a betegeket vizsgálatra és tanácsadásra a teratologiában szakképesítéssel vagy tapasztalattal rendelkező szakemberhez kell utalni. Ha egy lenalidomidot szedő férfibeteg partnere teherbe esik, akkor javasolt a női partnert vizsgálatra és tanácsadásra a teratologiából szakképesítéssel rendelkező vagy abban tapasztalattal rendelkező szakemberhez utalni.

A lenalidomid a kezelés során rendkívül alacsony koncentrációban van jelen a humán spermában, a kezelés abbahagyása után 3 nappal pedig már nem mutatható ki egészséges alanyok spermájából (lásd 5.2 pont). Óvintézkedésként, valamint azokat a különleges betegcsoportokat figyelembe véve, amelyeknél az elimináció elhúzódóbb, például vesekárosodásban szenvedőknél – minden lenalidomidot szedő férfi betegnek gumióvszert kell használnia a kezelés teljes időtartama alatt, az adagolás felfüggesztése során és a kezelés befejezése után 1 hétig, ha partnere terhes vagy fogamzóképes, és nem alkalmaz fogamzásgátlást.

Terhesség

A lenalidomid szerkezetileg hasonló a talidomidhoz. A talidomid ismert teratogén hatóanyag, amely súlyos, életet veszélyeztető veleszületett rendellenességeket okoz.

A lenalidomid által kiváltott malformációk majmoknál a talidomidnál leírtakhoz hasonlóak voltak (lásd 5.3 pont). Ezért várhatóan a lenalidomid teratogén hatású és a lenalidomid alkalmazása ellenjavallt terhesség alatt (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a lenalidomid kiválasztódik-e az anyatejbe. Ezért a lenalidomid-kezelés alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A lenalidomiddal patkányoknál, legfeljebb 500 mg/ttkg-os adagokkal (a testfelületre számított 25 mg-os humán adagnak körülbelül 200-szorosa és a 10 mg-os humán adagnak pedig körölbelül 500-szorosa) végzett termékenységi vizsgálat során nem figyeltek meg a termékenységre gyakorolt káros hatásokat vagy a szülőállatokra kifejtett toxikus hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lenalidomid kismértékben vagy mérsékelten befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A lenalidomid-kezelés alatt fáradtságról, szédülésről, álmosságról, vertigóról és homályos látásról számoltak be. Ezért fokozott óvatosság javasolt gépjárművezetés vagy gépek üzemeltetése során.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: ASCT-n átesett, lenalidomid fenntartó kezelésben részesülő betegek
A CALGB 100104 vizsgálatban bekövetkezett mellékhatások meghatározására konzervatív megközelítést alkalmaztak. Az 1. táblázatban ismertetett mellékhatások között voltak HDM/ASCT utáni események és a fenntartó kezelés időszakában fellépő események is. Egy újabb, a fenntartó kezelés kezdete utáni mellékhatásokat azonosító elemzés eredményei arra utalnak, hogy az 1. táblázatban ismertetett gyakoriságok nagyobbak lehetnek, mint amekkorák a fenntartó kezelés során ténylegesen megfigyelt gyakoriságok. Az IFM 2005-02 vizsgálatban csak a fenntartó kezelés időszakában történt nemkívánatos eseményeket tanulmányozták.

A lenalidomiddal végzett fenntartó kezelés mellett a placebo alkalmazásához képest gyakrabban (≥ 5%) megfigyelt súlyos mellékhatások az alábbiak voltak:
- Pneumonia (10,6%; gyűjtőkifejezés) az IFM 2005-02 vizsgálat alapján
- Tüdőfertőzés [9,4% (9,4% a fenntartó kezelés kezdete után)] CALGB 100104 vizsgálat alapján

Az IFM 2005-02 vizsgálat során a lenalidomiddal végzett fenntartó kezelés mellett a placebo alkalmazásához képest gyakrabban megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: neutropenia (60,8%), bronchitis (47,4%), diarrhoea (38,9%), nasopharyngitis (34,8%), izomgörcsök (33,4%), leukopenia (31,7%), gyengeség (29,7%), köhögés (27,3%), thrombocytopenia (23,5%), gastroenteritis (22,5%) és láz (20,5%).

A CALGB 100104 vizsgálatban a lenalidomiddal végzett fenntartó kezelés mellett a placebo alkalmazásához képest gyakrabban megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: neutropenia [79,0% (71,9% a fenntartó kezelés kezdete után)], thrombocytopenia [72,3% (61,6% a fenntartó kezelés kezdete után)], diarrhoea [54,5% (46,4% a fenntartó kezelés kezdete után)], bőrkiütés [31,7% (25,0% a fenntartó

kezelés kezdete után)], felső légúti fertőzés [26,8% (26,8% a fenntartó kezelés kezdete után)], fáradékonyság [22,8% (17,9% a fenntartó kezelés kezdete után)], leukopenia [22,8% (18,8% a fenntartó kezelés kezdete után)] és anaemia [21,0% (13,8% a fenntartó kezelés kezdete után)].

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő, transzplantációra nem alkalmas betegek, akik bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülnek
A SWOG S0777 vizsgálatban a dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezeléshez képest az intravénás bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelés mellett gyakrabban (≥ 5%) megfigyelt súlyos mellékhatások a következők voltak:
- Hypotonia (6,5%), tüdőfertőzés (5,7%), dehydratio (5,0%)

A dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezeléshez képest a bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelés mellett gyakrabban megfigyelt mellékhatások a következők voltak: fáradékonyság (73,7%), perifériás neuropathia (71,8%), thrombocytopenia (57,6%), obstipatio (56,1%), hypocalcaemia (50,0%).

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra alkalmatlan, kis dózisú dexametazonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek
A kis dózisú dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid (Rd és Rd18) alkalmazása mellett a melfalán, prednizon és talidomid (MPT) kombinációhoz képest gyakrabban (≥ 5%) megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak:
- Pneumonia (9,8%);
- Veseelégtelenség (az akut eseteket is beleszámítva) (6,3%).

Az Rd- vagy Rd18-karon az MPT-karhoz képest gyakrabban megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: hasmenés (45,5%), fáradékonyság (32,8%), hátfájás (32,0%), gyengeség (28,2%), insomnia (27,6%), bőrkiütés (24,3%), étvágycsökkenés (23,1%), köhögés (22,7%), láz (21,4%) és izomspazmus (20,5%).

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra alkalmatlan, melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek
A melfalán, prednizon és lenalidomid kombinációval, majd lenalidomid fenntartó terápiával (MPR+R), illetve melfalán, prednizon és lenalidomid kombinációval, majd placebóval (MPR+p) kezelt betegeknél a melfalán, prednizon és placebo kombinációval, majd placebóval (MPp+p) kezelt betegekhez képest nagyobb gyakorisággal (≥ 5%) megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak:
- Lázas neutropenia (6,0%);
- Anaemia (5,3%).

Az MPR+R- vagyr MPR+p-karon az MPp+p-karhoz képest nagyobb gyakorisággal megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: neutropenia (83,3%), anaemia (70,7%), thrombocytopenia (70,0%), leukopenia (38,8%), obstipatio (34,0%), hasmenés (33,3%), bőrkiütés (28,9%), láz (27,0%), perifériás oedema (25,0%), köhögés (24,0%), étvágycsökkenés (23,7%) és gyengeség (22,0%).

Myeloma multiplex: legalább egy korábbi terápiával már kezelt betegek
Két, III. fázisú, placebo-kontrollos vizsgálatban 353 myeloma multiplexes beteget kezeltek lenalidomid/dexametazon és 351 beteget placebo/dexametazon kombinációval.

A lenalidomid/dexametazon-kombináció mellett a placebo/dexametazon-kombinációhoz képest gyakrabban megfigyelt, legsúlyosabb mellékhatások a következők voltak:
- Vénás thromboembolia (mélyvénás thrombosis, tüdőembólia) (lásd 4.4 pont),
- 4-es súlyossági fokú neutropenia (lásd 4.4 pont).

Myeloma multiplexben végzett klinikai vizsgálatok (MM-009 és MM-010) összevont adatai alapján a lenalidomid és dexametazon alkalmazásakor a placebo és dexametazon kombinációhoz képest gyakrabban fellépő megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: fáradtság (43,9%), neutropenia (42,2%), constipatio (40,5%), diarrhoea (38,5%), izomgörcs (33,4%), anaemia (31,4%), thrombocytopenia (21,5%) és bőrkiütés (21,2%).

Myelodysplasiás szindrómák
A lenalidomid myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegekre vonatkozó általános biztonságossági profilja összesen 286 beteg adatain alapul, akik egy II. fázisú és egy III. fázisú vizsgálatban vettek részt (lásd 5.1 pont). A II. fázisú vizsgálatban mind a 148 beteg lenalidomid-kezelésben részesült. A III. fázisú vizsgálatban a vizsgálat kettős-vak fázisában 69 beteg kapott 5 mg lenalidomidot, 69 beteg 10 mg lenalidomidot, 67 beteg pedig placebót.

A legtöbb mellékhatás inkább a lenalidomid-kezelés első 16 hetében fordult elő.
A súlyos mellékhatások közé a következők tartoznak:
- Vénás thromboembolia (mélyvénás thrombosis, tüdőembólia) (lásd 4.4 pont),
- 3. vagy 4. súlyossági fokú neutropenia, lázas neutropenia és 3. vagy 4. súlyossági fokú thrombocytopenia (lásd 4.4 pont).

A III. fázisú vizsgálatban leggyakrabban észlelt mellékhatások, amelyek a kontroll karhoz képest nagyobb gyakorisággal fordultak elő a lenalidomid-csoportokban, a következők voltak: neutropenia (76,8%), thrombocytopenia (46,4%), hasmenés (34,8%), obstipatio (19,6%), hányinger (19,6%), pruritus (25,4%), bőrkiütés (18,1%), kimerültség (18,1%) és izomgörcsök (16,7%).

Köpenysejtes lymphoma
Köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél a lenalidomid összesített biztonságossági profilja az MCL-002 számú II. fázisú, randomizált, kontrollos vizsgálatban részt vevő 254 betegtől származó adatokon alapul (lásd 5.1 pont).
Ezenkívül az MCL-001 számú alátámasztó vizsgálatból származó gyógyszermellékhatások a 3. táblázatban szerepelnek.

Az MCL-002 számú vizsgálatban a lenalidomid-karon a kontroll karhoz képest gyakrabban (legalább 2 százalékpontos különbséggel) megfigyelt súlyos mellékhatások a következők voltak:
- Neutropenia (3,6%)
- Tüdőembólia (3,6%)
- Hasmenés (3,6%)

Az MCL-002 számú vizsgálatban leggyakrabban észlelt mellékhatások, amelyek a kontroll karhoz képest nagyobb gyakorisággal fordultak elő a lenalidomid-karon, a következők voltak: neutropenia (50,9%), anaemia (28,7%), hasmenés (22,8%), kimerültség (21,0%), székrekedés (17,4%), láz (16,8%) és bőrkiütés (köztük allergiás dermatitis) (16,2%).

Az MCL-002 számú vizsgálatban összességében a korai (20 héten belül bekövetkező) halálozás előfordulásának kétségtelen növekedését tapasztalták. A vizsgálat kezdetén nagy tumormérettel rendelkező betegeknél fokozott a korai elhalálozás kockázata, a lenalidomid-karon 16/81 (20%), a kontroll-karon pedig 2/28 (7%) korai haláleset történt. 52 hétre vonatkozóan ugyanezek a számok a következőképpen alakultak: 32/81 (39,5%) és 6/28 (21%) (lásd 5.1 pont).
Az 1. kezelési ciklus során 11/81 (14%), nagy tumormérettel rendelkező betegnél állították le a terápiát a lenalidomid-karon, ezzel szemben a kontrollcsoportban 1/28 (4%) betegnél. A lenalidomid-karon a nagy tumormérettel rendelkező betegeknél a kezelés 1. kezelési ciklus alatti leállításának fő oka a nemkívánatos események fellépése volt, ez 7/11 (64%) betegnél fordult elő.
A nagy tumorméret meghatározás szerint legalább egy, ≥ 5 cm átmérőjű elváltozást vagy 3, ≥ 3 cm-es elváltozást jelentett.

Folliculáris lymphoma
A rituximabbal kombinációban alkalmazott lenalidomid általános biztonságossági profilja korábban már kezelt folliculáris lymphomában szenvedő betegeknél a III. fázisú, kontrollos NHL-007 vizsgálat 294 betegének adatain alapul. Emellett a kiegészítő NHL-008 vizsgálatban észlelt mellékhatásokat az 5. táblázat tartalmazza.

Az NHL-007 vizsgálatban a lenalidomid/rituximab karon a leggyakrabban (legalább 1 százalékpontos különbséggel) megfigyelt súlyos mellékhatások – a placebo/rituximab karral összehasonlítva – az alábbiak voltak:
- Lázas neutropenia (2,7%)

- Tüdőembolia (2,7%)
- Pneumonia (2,7%)

Az NHL-007 vizsgálatban a lenalidomid/rituximab karon gyakrabban megfigyelt mellékhatások a placebo/rituximab karral összehasonlítva (legalább 2%-kal nagyobb gyakorisággal a két kar között) a neutropenia (58,2%), a hasmenés (30,8%), a leukopenia (28,8%), az obstipatio (21,9%), a köhögés (21,9%) és a fáradékonyság (21,9%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A myeloma multiplex miatt kezelt betegeknél megfigyelt mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra, szervrendszerek és gyakoriság szerint rendszerezve. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságok meghatározása: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 - < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az alábbi táblázatban szereplő mellékhatások besorolása a megfelelő kategóriákba azon a legnagyobb előfordulási gyakoriságon alapul, amelyet a főbb klinikai vizsgálatok bármelyikében megfigyeltek.

A MM-ben alkalmazott monoterápiából származó adatok táblázatos összefoglalása
Az alábbi táblázat a lenalidomid fenntartó terápiában részesülő, ASCT-n átesett betegek bevonásával végzett NDMM vizsgálatok során összegyűjtött adatok alapján készült. Az adatokat nem korrigálták a myeloma multiplexben végzett pivotális klinikai vizsgálatok során a betegség progressziójáig folytatott, lenalidomidot tartalmazó karokon a komparátor karhoz viszonyítva alkalmazott hosszabb kezelési időtartam szerint (lásd 5.1 pont).

1. táblázat Lenalidomid fenntartó terápiában részesülő myeloma multiplexes betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatokban jelentett gyógyszermellékhatások

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	**Összes gyógyszermellékhatás / gyakoriság**	**3−4-es súlyossági fokú gyógyszermellékhatások / gyakoriság**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori Pneumonia[◊,a], felső légúti fertőzés, neutropeniát kísérő fertőzés, bronchitis[◊], influenza[◊], gastroenteritis[◊], sinusitis, nasopharyngitis, rhinitis Gyakori Fertőzés[◊], húgyúti fertőzés[◊,*], alsó légúti fertőzés, tüdőfertőzés[◊]	Nagyon gyakori Pneumonia[◊,a], neutropeniát kísérő fertőzés Gyakori Sepsis[◊,b], bacteriaemia, tüdőfertőzés[◊], bakteriális alsó légúti fertőzés, bronchitis[◊], influenza[◊], gastroenteritis[◊], herpes zoster[◊], fertőzés[◊]
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Gyakori Myelodysplasiás szindróma[◊,*]	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Neutropenia[^,◊], lázas neutropenia[^,◊], thrombocytopenia[^,◊], anaemia, leukopenia[◊], lymphopenia	Nagyon gyakori Neutropenia[^,◊], lázas neutropenia[^,◊], thrombocytopenia[^,◊], anaemia, leukopenia[◊], lymphopenia Gyakori pancytopenia[◊]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hypokalaemia	Gyakori Hypokalaemia, kiszáradás

Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Paraesthesia Gyakori Perifériás neuropathia[c]	Gyakori Fejfájás
Érbetegségek és tünetek	Gyakori Tüdőembolia[◊,*]	Gyakori Mélyvénás thrombosis[^,◊,d]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Köhögés Gyakori Dyspnoe[◊], orrfolyás	Gyakori Dyspnoe[◊]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Diarrhoea, obstipatio, hasi fájdalom, hányinger Gyakori Hányás, felhasi fájdalom	Gyakori Diarrhoea, hányás, hányinger
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények	Gyakori Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Bőrkiütések, száraz bőr	Gyakori Bőrkiütések, viszketés
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Izomgörcsök Gyakori Myalgia, musculoskeletalis fájdalom	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Fáradékonyság, gyengeség, láz	Gyakori Fáradékonyság, gyengeség

[◊] Az ASCT-n átesett, NDMM-ben szenvedő betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatokban súlyosként jelentett mellékhatások
* Csak a súlyos gyógyszermellékhatásokra vonatkozik
^ Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése
[a] A nemkívánatos eseményekre vonatkozó „pneumonia" gyűjtőkifejezés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: bronchopneumonia, lobaris pneumonia, pneumocystis jiroveci pneumonia, pneumonia, klebsiella pneumonia, legionella pneumonia, mycoplasma pneumonia, pneumococcus pneumonia, streptococcus pneumonia, víruspneumonia, tüdőbetegség, pneumonitis
[b] A nemkívánatos eseményekre vonatkozó „sepsis" gyűjtőkifejezés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: bakteriális sepsis, pneumococcus sepsis, sepsis, septicus sokk, staphylococcus sepsis
[c] A nemkívánatos eseményekre vonatkozó „perifériás neuropathia" gyűjtőkifejezés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: perifériás neuropathia, perifériás motoros neuropathia, perifériás sensoros neuropathia, polyneuropathia.
[d] A nemkívánatos eseményekre vonatkozó „mélyvénás thrombosis" gyűjtőkifejezés a következő preferált kifejezéseket foglalja magában: mélyvénás thrombosis, thrombosis, vénás thrombosis

A MM-ben alkalmazott kombinációs terápiából származó adatok táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat a myeloma multiplexben szenvedő, kombinációs kezelésben részesülő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során összegyűjtött adatok alapján készült. Az adatokat nem korrigálták a myeloma multiplexben végzett pivotális klinikai vizsgálatok során a betegség progressziójáig folytatott, lenalidomidot tartalmazó karokon a komparátor-karhoz viszonyítva alkalmazott hosszabb kezelési időtartam szerint (lásd 5.1 pont).

2. táblázat: Klinikai vizsgálatok során bortezomibbal és dexametazonnal, dexametazonnal vagy melfalánnal és prednizonnal kombinációban alkalmazott lenalidomiddal kezelt myeloma multiplexes betegek esetében jelentett gyógyszermellékhatások

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	**Összes gyógyszermellékhatás/gyakoriság**	**3−4-es súlyossági fokú gyógyszermellékhatások /gyakoriság**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori Pneumonia[◊,◊◊], felső légúti fertőzés[◊], bakteriális, vírus- és gombafertőzések (köztük opportunista fertőzések)[◊], nasopharyngitis, pharyngitis, bronchitis[◊], rhinitis Gyakori Sepsis[◊,◊◊], tüdőfertőzés[◊◊], húgyúti fertőzés[◊◊], sinusitis[◊]	Gyakori Pneumonia[◊,◊◊], bacterialis, vírus- és gombafertőzések (például opportunista fertőzések)[◊], cellulitis[◊], sepsis[◊,◊◊], tüdőfertőzés[◊◊], bronchitis[◊], légúti fertőzés[◊◊], húgyúti fertőzés[◊◊], fertőző enterocolitis
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori Basalsejtes carcinoma[^,◊], laphámsejtes bőrrák[^,◊,*]	Gyakori Akut myeloid leukaemia[◊], myelodysplasiás szindróma[◊], a bőr laphámcarcinomája[^,◊,**] Nem gyakori T-sejtes típusú akut leukaemia[◊], basalsejtes carcinoma[^,◊], tumorlízis-szindróma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Neutropenia[^,◊,◊◊], thrombocytopenia[^,◊,◊◊], anaemia[◊], vérzéses zavar[^], leukopenia, lymphopenia Gyakori Lázas neutropenia[^,◊], pancytopenia[◊] Nem gyakori Haemolysis, autoimmun haemolyticus anaemia, haemolyticus anaemia	Nagyon gyakori Neutropenia[^,◊,◊◊], thrombocytopenia[^,◊,◊◊], anaemia[◊], leukopenia, lymphopenia Gyakori Lázas neutropenia[^,◊], pancytopenia[◊], haemolyticus anaemia Nem gyakori Hypercoagulatio, coagulopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori Túlérzékenység[^]	
Endokrin betegségek és tünetek	Gyakori Hypothyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hypokalaemia[◊,◊◊], hyperglycaemia, hypoglykaemia, hypocalcaemia[◊], hyponatraemia[◊], dehydratio[◊◊], étvágycsökkenés[◊◊], testtömegcsökkenés Gyakori Hypomagnesaemia, hyperuricaemia, hypercalcaemia[+]	Gyakori Hypokalaemia[◊,◊◊], hyperglycaemia, hypocalcaemia[◊], diabetes mellitus[◊], hypophosphataemia, hyponatraemia[◊], hyperuricaemia, köszvény, dehydratio[◊◊], csökkent étvágy[◊◊], testtömegcsökkenés

Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori Depresszió, insomnia Nem gyakori Libido elvesztése	Gyakori Depresszió, insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Perifériás neuropathia[◊◊], paraesthesia, szédülés[◊◊], tremor, dysgeusia, fejfájás Gyakori Ataxia, egyensúlyzavar, ájulás[◊◊], neuralgia, dysaesthesia	Nagyon gyakori Perifériás neuropathiák[◊◊] Gyakori Cerebrovascularis esemény[◊], szédülés[◊◊], ájulás[◊◊], neuralgia Nem gyakori Intracranialis vérzés[^], transiens ischaemiás attack, cerebralis ischaemia
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori Cataracta, homályos látás Gyakori Csökkent látásélesség, cataracta	Gyakori Cataracta Nem gyakori Vakság
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori Süketség (beleértve a hypacusist is), tinnitus	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori Pitvarfibrillatio[◊,◊◊], bradycardia Nem gyakori Arrhythmia, QT-szakasz megnyúlása, pitvarremegés, ventricularis extrasystolék	Gyakori Myocardialis infarctus (az akut eseteket is beleértve)[^,◊], pitvarfibrillatio[◊,◊◊], pangásos szívelégtelenség[◊], tachycardia, szívelégtelenség[◊,◊◊], myocardialis ischaemia[◊]
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori Vénás thromboemboliás események[^], főleg mélyvénás thrombosis és tüdőembólia[^,◊,◊◊], hypotonia[◊◊] Gyakori Hypertonia, ecchymosis[^]	Nagyon gyakori Vénás thromboemboliás események[^], főleg mélyvénás thrombosis és tüdőembólia[^,◊,◊◊] Gyakori Vasculitis, hypotonia[◊◊], hypertonia Nem gyakori Ischaemia, perifériás ischaemia, intracranialis vénás sinus thrombosis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Dyspnoe[◊,◊◊], epistaxis[^], köhögés Gyakori Dysphonia	Gyakori Respirációs distress[◊], dyspnoe[◊,◊◊], pleuritises fájdalom[◊◊], hypoxia[◊◊]

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Diarrhoea[◊,◊◊], obstipatio[◊], hasi fájdalom[◊◊], hányinger, hányás[◊◊], dyspepsia, szájszárazság, stomatitis Gyakori Gastrointestinalis vérzés (például rectalis vérzés, aranyeres vérzés, pepticus fekély vérzése és fogínyvérzés)[^,◊◊], dysphagia Nem gyakori Colitis, typhlitis	Gyakori Gastrointestinalis vérzés[^,◊,◊◊], vékonybél-elzáródás[◊◊], diarrhoea[◊◊], obstipatio[◊], hasi fájdalom[◊◊], hányinger, hányás[◊◊]
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon gyakori Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint Gyakori Hepatocellularis károsodás[◊◊], kóros májfunkciós laborvizsgálati eredmények[◊], hyperbilirubinaemia Nem gyakori Májelégtelenség^	Gyakori Cholestasis[◊], hepatotoxicitás, hepatocellularis károsodás[◊◊], emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint, kóros májfunkciós laborvizsgálati eredmények[◊] Nem gyakori Májelégtelenség^
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Bőrkiütések[◊◊], pruritus Gyakori Urticaria, hyperhidrosis, száraz bőr, hyperpigmentatio cutis, ekcéma, erythema Nem gyakori Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerkiütés[◊◊], a bőr elszíneződése, fényérzékenységi reakció	Gyakori Bőrkiütések[◊◊] Nem gyakori Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerkiütés[◊◊]
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Izomgyengeség[◊◊], izomgörcsök, csontfájdalom[◊], musculoskeletalis, valamint kötőszöveti fájdalom és diszkomfort (ideértve a hátfájást is[◊,◊◊]), végtagfájdalom, myalgia, arthralgia[◊] Gyakori Ízületi duzzanat	Gyakori Izomgyengeség[◊◊], csontfájdalom[◊], musculoskeletalis, valamint kötőszöveti fájdalom és diszkomfort (ideértve a hátfájást is[◊,◊◊]) Nem gyakori Ízületi duzzanat
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Veseelégtelenség (az akut eseteket is beleértve)[◊◊◊] Gyakori Haematuria^, vizeletretentio, vizeletinkontinencia Nem gyakori Szerzett Fanconi-szindróma	Nem gyakori Renalis tubularis necrosis

A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori Erectilis dysfunctio	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Fáradékonyság◊,◊◊, oedema (például perifériás oedema), láz◊,◊◊, gyengeség, influenzaszerű tünetegyüttes (melybe beletartozik a láz, köhögés, myalgia, csont- és izomfájdalom, fejfájás és rigor) Gyakori Mellkasi fájdalom◊,◊◊, lethargia	Nagyon gyakori Fáradékonyság◊,◊◊ Gyakori Perifériás oedema, láz◊,◊◊, gyengeség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori A vér emelkedett alkalikus foszfatáz-szintje Gyakori Emelkedett C-reaktív protein szint	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori Elesések, contusio^	

◊◊ Klinikai vizsgálatokban súlyosként jelentett mellékhatások bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott lenalidomiddal kezelt, NDMM-ben szenvedő betegeknél
^ Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése
◊ Lenalidomid+dexametazon kombinációval vagy lenalidomid+melfalán+prednizon kombinációval kezel myeloma multiplexes betegek részvételével végzett klinikai vizsgálatokban súlyosként jelentett mellékhatások
+ Csak a súlyos gyógyszermellékhatásokra vonatkozik
*A bőr laphámcarcinomájáról korábban kezelt myeloma multiplexes betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban számoltak be, amelyekben a lenalidomid/dexametazon kezelést kontrollokkal hasonlították össze
** A bőr laphámsejtes carcinomájáról újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban számoltak be, amelyekben a lenalidomid/dexametazon kezelést kontrollokkal hasonlították össze

A monoterápiából származó adatok táblázatos összefoglalása
Az alábbi táblázatok a myelodysplasiás szindrómában és köpenysejtes lymphomában szenvedő, monoterápiában részesülő betegek bevonásával végzett fő klinikai vizsgálatok során összegyűjtött adatok alapján készültek.

3. táblázat: Klinikai vizsgálatok során lenalidomiddal kezelt, myelodysplasiás szindrómában szenvedő betegek esetében jelentett gyógyszermellékhatások#

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	**Összes gyógyszermellékhatás/gyakoriság**	**3−4-es súlyossági fokú gyógyszermellékhatások /gyakoriság**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori Bakteriális, vírus- és gombafertőzések (köztük opportunista fertőzések)◊	Nagyon gyakori Pneumonia◊ Gyakori Bakteriális, vírus- és gombafertőzések (köztük opportunista fertőzések)◊, bronchitis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Thrombocytopenia^,◊, Neutropenia^,◊, Leukopenia	Nagyon gyakori Thrombocytopenia^,◊, neutropenia^,◊, leukopenia Gyakori Lázas neutropenia^,◊

Endokrin betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hypothyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Étvágycsökkenés Gyakori Vastúlterhelés, testtömeg-csökkenés	Gyakori Hyperglycaemia[◊], csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek		Gyakori Megváltozott hangulat[◊,~]
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Szédülés, fejfájás Gyakori Paraesthesia	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Gyakori Akut myocardialis infarctus[^,◊], pitvarfibrillatio[◊], szívelégtelenség[◊]
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hypertonia, haematoma	Gyakori Vénás thromboemboliás események, főleg mélyvénás thrombosis és tüdőembólia[^,◊]
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Epistaxis[^]	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hasmenés[◊], hasi fájdalom (a has felső részén is), hányinger, hányás, obstipatio Gyakori Szájszárazság, dyspepsia	Gyakori Diarrhoea[◊], hányinger, fogfájás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori Kóros májfunkciós laborvizsgálati eredmények	Gyakori Kóros májfunkciós laborvizsgálati eredmények
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Bőrkiütések, száraz bőr, pruritus	Gyakori Bőrkiütések, pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Izomgörcsök, csont- és izomrendszeri fájdalom (ideértve a hátfájást[◊] és végtagfájdalmat), arthralgia, myalgia	Gyakori Hátfájás[◊]

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Gyakori Veseelégtelenség◊
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Fáradékonyság, perifériás oedema, influenzaszerű tünetegyüttes (melybe beletartozik a láz, köhögés, pharyngitis, myalgia, csont- és izomrendszeri fájdalom, fejfájás)	Gyakori Láz
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Gyakori Elesések

^Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése
◊A myelodysplasiás szindrómák tárgyában végzett klinikai vizsgálatok során súlyosként jelentett nemkívánatos események.
~A hangulatváltozást gyakori súlyos nemkívánatos eseményként jelentették a myelodysplasiás szindrómák tárgyában végzett III. fázisú klinikai vizsgálatok során; 3. vagy 4. súlyossági fokú nemkívánatos eseményként viszont nem jelentették.
Az alkalmazási előírásban történő feltüntetéshez alkalmazott algoritmus: A III. fázisú vizsgálatban alkalmazott algoritmussal rögzített valamennyi gyógyszermellékhatás feltüntetésre került az EU alkalmazási előírásban. Ezekre a gyógyszermellékhatásokra vonatkozóan elvégezték a II. fázisú vizsgálatban alkalmazott algoritmussal rögzített gyógyszermellékhatások gyakoriságainak további ellenőrzését, és amennyiben a gyógyszermellékhatás nagyobb gyakorisággal fordult elő a II. fázisú vizsgálat során, mint a III. fázisú vizsgálat során, az eseményt a II. fázisú vizsgálat során tapasztalt gyakorisággal tüntették fel az EU alkalmazási előírásban.
Myelodysplasiás szindróma esetén alkalmazott algoritmus:

- Myelodysplasiás szindróma III. fázisú vizsgálata (kettős-vak biztonságossági populáció, a lenalidomid 5/10 mg és placebo közötti különbség az eredeti adagolási rend szerint legalább 2 vizsgálati személy esetében)
  - A kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek legalább 5%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 2%-os aránykülönbséggel lépett fel;
  - A kezelésből eredő összes 3. és 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek 1%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 1%-os aránykülönbség lépett fel;
  - A kezelésből eredő összes súlyos nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek 1%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 1%-os aránykülönbséggel lépett fel.
- Myelodysplasiás szindrómák II. fázisú vizsgálata
  - A kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a lenalidomiddal kezelt vizsgálati személyek legalább 5%-ánál fordult elő.
  - A kezelésből eredő összes 3. és 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény, amely a lenalidomiddal kezelt vizsgálati személyek 1%-ánál fordult elő.
  - A kezelésből eredő összes súlyos nemkívánatos esemény, amely a lenalidomiddal kezelt vizsgálati személyek 1%-ánál fordult elő

4. táblázat: Klinikai vizsgálatok során lenalidomiddal kezelt, köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében jelentett gyógyszermellékhatások

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	**Összes gyógyszermellékhatás/gyakoriság**	**3−4-es súlyossági fokú gyógyszermellékhatások /gyakoriság**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori Bakteriális, vírus- és gombafertőzések (köztük opportunista fertőzések)◊, nasopharyngitis, pneumonia◊ Gyakori Sinusitis	Gyakori Bakteriális, vírus- és gombafertőzések (köztük opportunista fertőzések)◊, pneumonia◊

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Gyakori Tumorfellángolási reakció	Gyakori Tumorfellángolási reakció, laphámsejtes bőrrák[^,◊], basalsejtes carcinoma[^,◊]
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Thrombocytopenia[^], neutropenia[^,◊], leukopenia[◊], anaemia[◊] Gyakori Lázas neutropenia[^,◊]	Nagyon gyakori Thrombocytopenia[^], neutropenia[^,◊], anaemia[◊] Gyakori Lázas neutropenia[^,◊], leukopenia[◊]
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Étvágycsökkenés, testtömegcsökkenés, hypokalaemia Gyakori Dehydratio[◊]	Gyakori Dehydratio[◊], hyponatraemia, hypocalcaemia
Pszichiátriai kórképek	Gyakori Insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Dysgeusia, fejfájás, perifériás neuropathia	Gyakori Perifériás szenzoros neuropathia, letargia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori Vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Gyakori Myocardialis infarctus (köztük akut esetek)[^,◊], szívelégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Gyakori Hypotonia[◊]	Gyakori Mélyvénás thrombosis[◊], tüdőembólia[^,◊],
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Dyspnoe[◊]	Gyakori Dyspnoe[◊]
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hasmenés[◊], hányinger[◊], hányás[◊], obstipatio Gyakori Hasi fájdalom[◊]	Gyakori Hasmenés[◊], hasi fájdalom[◊], obstipatio
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Bőrkiütések (köztük allergiás dermatitis), pruritus Gyakori Éjszakai verejtékezés, száraz bőr	Gyakori Bőrkiütések

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Izomgörcsök, hátfájás Gyakori Arthralgia, végtagfájdalom, izomgyengeség◊	Gyakori Hátfájás, izomgyengeség◊, arthralgia, végtagfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Gyakori Veseelégtelenség◊
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Fáradékonyság, gyengeség◊, perifériás oedema, influenzaszerű tünetegyüttes (melybe beletartozik a láz◊, köhögés) Gyakori Hidegrázás	Gyakori Láz◊, gyengeség◊, fáradékonyság

^Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése
◊A köpenysejtes lymphoma tárgyában végzett klinikai vizsgálatok során súlyosként jelentett nemkívánatos események. Köpenysejtes lymphoma esetén alkalmazott algoritmus:

- Köpenysejtes lymphoma II. fázisú kontrollos vizsgálata
  - A kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek legalább 5%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 2%-os aránykülönbséggel lépett fel;
  - A kezelésből eredő összes 3. és 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek legalább 1%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 1,0%-os aránykülönbség lépett fel;
  - A kezelésből eredő összes súlyos nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek legalább 1%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 1,0%-os aránykülönbséggel lépett fel.
- Köpenysejtes lymphoma egykarú, II. fázisú vizsgálata
  - A kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a vizsgálati személyek legalább 5%-ánál lépett fel;
  - A kezelésből eredő összes 3. és 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény, amelyről 2 vagy több vizsgálati személynél számoltak be;
  - A kezelésből eredő összes súlyos nemkívánatos esemény, amelyről 2 vagy több vizsgálati személynél számoltak be.

FL kombinációs terápiájának táblázatos összefoglalója

Az alábbi táblázat a rituximabbal kombinációban alkalmazott lenalidomidot folliculáris lymphomában szenvedő betegek körében értékelő fő vizsgálatok (NHL-007 és NHL-008) során gyűjtött adatok alapján készült.

5. táblázat: Klinikai vizsgálatok során rituximabbal kombinációban alkalmazott lenalidomiddal kezelt, iNHL1 lymphomában (többek között folliculáris lymphomában) szenvedő betegek esetében jelentett gyógyszermellékhatások

Szervrendszeri kategória / preferált terminológia	Összes gyógyszermellékhatás/gyakoriság	3−4-es súlyossági fokú gyógyszermellékhatások /gyakoriság
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori Felső légúti fertőzés Gyakori Pneumonia◊, influenza, bronchitis, sinusitis, húgyúti fertőzés	Gyakori Pneumonia◊, sepsis◊, tüdőfertőzés, bronchitis, gastroenteritis, sinusitis, húgyúti fertőzés, cellulitis◊
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nagyon gyakori Tumor fellángolás^ Gyakori Laphámsejtes bőrrák◊,^,+	Gyakori Basalsejtes carcinoma^,◊

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Neutropenia^,◊, anaemia◊, thrombocytopenia^, leukopenia** Lymphopenia***	Nagyon gyakori Neutropenia^,◊ Gyakori Anaemia◊, thrombocytopenia^, lázas neutropenia◊, pancytopenia, leukopenia**, lymphopenia***
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Étvágycsökkenés, hypokalaemia Gyakori Hypophosphataemia, dehydratio	Gyakori Dehydratio, hypercalcaemia◊, hypokalaemia, hypophosphataemia, hyperuricaemia
Pszichiátriai kórképek	Gyakori Depresszió, insomnia	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Fejfájás, szédülés Gyakori Perifériás szenzoros neuropathia, dysgeusia	Gyakori Syncope
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori Arrhythmia◊	
Érbetegségek és tünetek	Gyakori Hypotonia	Gyakori Tüdőembólia^,◊, hypotonia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Dyspnoe◊, köhögés, Gyakori Oropharyngealis fájdalom, dysphonia	Gyakori Dyspnoe◊
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori Hasi fájdalom◊, diarrhoea, obstipatio, hányinger, hányás, dyspepsia Gyakori Fájdalom a has felső részén, stomatitis, szájszárazság	Gyakori Hasi fájdalom◊, diarrhoea, obstipatio, stomatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Bőrkiütések*, pruritus Gyakori Száraz bőr, éjszakai izzadás, erythema	Gyakori Bőrkiütések*, pruritus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Izomgörcsök, hátfájdalom, arthralgia Gyakori Végtagfájdalom, izomgyengeség, musculoskeletalis fájdalom, myalgia, nyaki fájdalom	Gyakori Izomgyengeség, nyaki fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Gyakori Akut vesekárosodás◊

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori Pyrexia, fáradtság, asthenia, perifériás oedema Gyakori Rossz közérzet, hidegrázás	Gyakori Fáradékonyság, asthenia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint Gyakori Testtömeg csökkenés, emelkedett bilirubinszint a vérben	

^Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése
Folliculáris lymphoma esetén alkalmazott algoritmus:
Kontrollált, III. fázisú vizsgálat:

- NHL-007 gyógyszermellékhatások – A kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid/rituximab-karon a vizsgálati személyek legalább 5%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 2%-os aránykülönbséggel lépett fel – (biztonságossági populáció)
- NHL-007 3/4. -fokú gyógyszermellékhatások – A kezelésből eredő összes 3. és 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid-karon a vizsgálati személyek legalább 1%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 1,0%-os aránykülönbség lépett fel – (biztonságossági populáció)
- NHL-007 súlyos gyógyszermellékhatások – kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a lenalidomid/rituximab-karon a vizsgálati személyek legalább 1%-ánál, és a lenalidomid és placebo között legalább 1%-os aránykülönbséggel lépett fel – (biztonságossági populáció)

FL egykaros, III. -fázisú vizsgálat:

- NHL-008 gyógyszermellékhatások – A kezelésből eredő összes nemkívánatos esemény, amely a vizsgálati személyek legalább 5%-ánál fellépett
- NHL-008 3/4. fokú gyógyszermellékhatások – A kezelésből eredő összes 3. és 4. súlyossági fokú nemkívánatos esemény, amely a vizsgálati személyek legalább 1%-ánál fellépett
- NHL-008 súlyos gyógyszermellékhatások – A kezelésből eredő összes súlyos nemkívánatos esemény, amely a vizsgálati személyek legalább 1%-ánál fellépett

◊Folliculáris lymphoma klinikai vizsgálatokban súlyosként jelentett nemkívánatos események
+ Csak súlyos nemkívánatos gyógyszermellékhatásokra vonatkozik
*A bőrkiütés magában foglalja a bőrkiütést és a maculo-papulosus kiütést
**A leukopenia magában foglalja leukopeniát és a csökkent fehérvérsejt számot
***A lymphopenia magában foglalja a lymphopeniát és a csökkent lymphocytaszámot

A forgalomba hozatal után tapasztalt mellékhatások táblázatos összefoglalása
A pivotális klinikai vizsgálatokban azonosított fenti mellékhatások mellett az alábbi táblázat a forgalomba hozatal utáni adatokból összegyűjtött adatok alapján készült.

6. táblázat: A forgalomba hozatal után lenalidomiddal kezelt betegek esetében jelentett gyógyszermellékhatások

Szervrendszeri kategória / preferált	**Összes gyógyszermellékhatás/gyakoriság**	**3−4-es súlyossági fokú gyógyszermellékhatások /gyakoriság**
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nem ismert Vírusfertőzések, beleértve a herpes zostert és a hepatitis B vírus reaktivációját	Nem ismert Vírusfertőzések, beleértve a herpes zostert és a hepatitis B vírus reaktivációját
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)		Ritka Tumorlízis-szindróma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert Szerzett haemophilia	

Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka Anaphylaxiás reakció^ Nem ismert Szolid szervtransplantatum rejectio	Ritka Anaphylaxiás reakció^
Endokrin betegségek és tünetek	Gyakori Hyperthyreosis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori Pulmonalis hypertonia	Ritka Pulmonalis hypertonia Nem ismert Interstitialis pneumonitis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Nem ismert Pancreatitis, gastrointestinalis perforatio (beleértve a diverticulumok, a vékonybél és a vastagbél perforatióját is)^
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem ismert Akut májelégtelenség^, toxikus hepatitis ^, cytolyticus hepatitis^, cholestaticus hepatitis^, kevert cytolyticus/cholestaticus hepatitis^	Nem ismert Akut májelégtelenség^, toxikus hepatitis ^
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Nem gyakori Angiooedema Ritka Stevens–Johnson-szindróma^, toxicus epidermalis necrolysis^ Nem ismert Leukocytoclasticus vasculitis, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) ^

^Lásd 4.8 pont: Válogatott mellékhatások ismertetése

Válogatott mellékhatások ismertetése

Teratogenitás
A lenalidomid szerkezetileg hasonló a talidomidhoz. A talidomid ismert humán teratogén hatóanyag, amely súlyos, életet veszélyeztető veleszületett rendellenességeket okoz. A lenalidomid majmoknál a talidomidnál leírtakhoz hasonló malformációkat okozott (lásd 4.6 és 5.3 pont). Ha a lenalidomidot terhesség alatt alkalmazzák, embernél a lenalidomid teratogén hatása várható.

Neutropenia és thrombocytopenia

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: ASCT-n átesett, lenalidomid fenntartó kezelésben részesülő betegek
Az ASCT-t követően végzett lenalidomid fenntartó kezelés a 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb előfordulási gyakoriságával jár a placebo fenntartó kezeléshez képest [32,1% vs. 26,7% (16,1% vs. 1,8% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban, illetve 16,4% vs. 0,7% az IFM 2005-02 vizsgálatban]. A kezelésből eredő nemkívánatos eseményként a CALGB 100104 vizsgálatban a betegek 2,2%-ánál, az IFM 2005-02 vizsgálatban pedig a betegek 2,4%-ánál számoltak be a lenalidomid-kezelés abbahagyásához vezető neutropeniáról. 4. súlyossági fokú neutropeniáról mindkét vizsgálatban hasonló gyakoriságokkal számoltak be a lenalidomid fenntartó kezelést alkalmazó karokon, mint a placebo fenntartó kezelést alkalmazó karokon [0,4% vs. 0,5% (0,4% vs. 0,5% a fenntartó kezelés kezdete után) a

CALGB 100104 vizsgálatban és 0,3% vs. 0% az IFM 2005-02 vizsgálatban].

Az ASCT-t követően végzett lenalidomid fenntartó kezelés a 3. vagy 4. súlyossági fokú thrombocytopenia magasabb előfordulási gyakoriságával jár a placebo fenntartó kezeléshez képest [37,5% vs. 30,3% (17,9% vs. 4,1% a fenntartó kezelés kezdete után) a CALGB 100104 vizsgálatban és 13,0% vs. 2,9% az IFM 2005-02 vizsgálatban].

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő, transzplantációra nem alkalmas betegek, akik bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülnek
A SWOG S0777 vizsgálatban kisebb mértékben figyeltek meg 4. súlyossági fokú neutropeniát az RVd-karon, mint az Rd komparátor karon (2,7% vs. 5,9%). 4. súlyossági fokú lázas neutropeniát hasonló gyakorisággal jelentettek az RVd-karon, mint az Rd-karon (0,0% vs. 0,4%).

Nagyobb mértékben figyeltek meg 3. vagy 4. súlyossági fokú thrombocytopeniát az RVd-karon, mint az Rd komparátor karon (17,2 % vs. 9,4%).

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülő, transzplantációra nem alkalmas betegek
Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegeknél a lenalidomid kombinálása dexametazonnal a 4. súlyossági fokú neutropenia kisebb gyakoriságával járt együtt (8,5% az Rd- és Rd18-karon, szemben az MPT-karon észlelt 15%-kal). 4. súlyossági fokú neutropeniát ritkán figyeltek meg (0,6% az Rd- és Rd18-karon, szemben az MPT-karon észlelt 0,7%-kal).

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegeknél a lenalidomid kombinálása dexametazonnal a 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopenia kisebb gyakoriságával járt együtt (8,1% az Rd- és Rd18-karon, szemben az MPT-karon észlelt 11,1%-kal).

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex: transzplantációra alkalmatlan, melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott lenalidomiddal kezelt betegek
Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegeknél a lenalidomid kombinálása melfalánnal és prednizonnal a 4. súlyossági fokú neutropenia nagyobb gyakoriságával járt együtt (34,1% az MPR+R/MPR+p-karon, szemben az MPp+p-karon észlelt 7,8%-kal). A 4. súlyossági fokú lázas neutropenia nagyobb gyakoriságát figyelték meg (1,7% MPR+R/MPR+p-karon, szemben a MPp+p-karon észlelt 0,0%-kal).

A lenalidomid melfalánnal és prednizonnal történő kombinálása újonnan diagnosztizált myeloma multiplexes betegeknél a 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopenia nagyobb gyakoriságával jár (40,4% a MPR+R/MPR+p-vel kezelt betegeknél, szemben a MPp+p-vel kezelt betegeknél észlelt 13,7%-kal).

Myeloma multiplex: legalább egy korábbi terápiával már kezelt betegek
A myeloma multiplexes betegek esetén a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés a 4-es súlyossági fokú neutropenia nagyobb incidenciájával jár (5,1% a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek és 0,6% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén). Esetenként 4-es súlyossági fokú lázas neutropeniás epizódot figyeltek meg (0,6% a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek, illetve 0,0% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén).

A myeloma multiplexes betegek esetén a kombinált lenalidomid- és dexametazon-kezelés 3-as és 4-es súlyossági fokú thrombocytopenia nagyobb incidenciájával jár (sorrendben 9,9% és 1,4% a lenalidomid/dexametazon-kezelt betegek, illetve 2,3% és 0,0% a placebo/dexametazon-kezelt betegek esetén).

Myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek
Myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek esetében a lenalidomid-kezelés a 3., illetve 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb incidenciájával jár (a III. fázisú vizsgálat során 74,6% a lenalidomiddal kezelt betegeknél a placebóval kezelt betegek 14,9%-os értékéhez képest). Hármas, illetve 4. súlyossági fokú lázas neutropeniás epizódokat a lenalidomiddal kezelt betegek 2,2%-ánál figyeltek meg, a placebóval kezelt betegek 0,0%-os értékéhez képest. A lenalidomid-kezelés a 3., illetve 4. súlyossági fokú thrombocytopenia magasabb incidenciájával jár (a III. fázisú vizsgálat során 37% a

lenalidomiddal kezelt betegeknél a placebóval kezelt betegek 1,5%-os értékéhez képest).

Köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek
Köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében a lenalidomid-kezelés a 3., illetve 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb incidenciájával jár (a II-. fázisú vizsgálat során 43,7% a lenalidomiddal kezelt betegeknél a kontroll-kar betegeinek 33,7%-os értékéhez képest). 3., illetve 4. súlyossági fokú lázas neutropeniás epizódokat a lenalidomiddal kezelt betegek 6,0%-ánál figyeltek meg, a kontroll-kar betegeinek 2,4%-os értékéhez képest.

Folliculáris lymphomában szenvedő betegek
A lenalidomid és rituximab kombinációja folliculáris lymphomában szenvedő populációban a 3. és 4. súlyossági fokú neutropenia magasabb gyakoriságával van összefüggésben (50,7% a lenalidomiddal/rituximabbal kezelt betegeknél, összehasonlítva a placebóval/rituximabbal kezelt betegeknél észlelt 12,2%-kal). Az adagolás megszakításakor, dóziscsökkentéskor és/vagy növekedési faktorokkal végzett szupportív kezelésre minden 3. és 4. súlyossági fokú neutropenia reverzibilis volt. Ezen kívül esetenként lázas neutropéniát figyeltek meg (2,7% a lenalidomiddal/rituximabbal kezelt betegeknél, összehasonlítva a placebóval/rituximabbal kezelt betegeknél észlelt 0,7%-kal).

A lenalidomid és rituximab kombinációja a 3. és 4. súlyossági fokú thrombocytopeniával is összefüggésben van (1,4% a lenalidomiddal/rituximabbal kezelt betegeknél, összehasonlítva a placebóval/rituximabbal kezelt betegeknél észlelt 0%-kal).

Vénás thromboembolia
Myeloma multiplexben szenvedő betegeknél a lenalidomid dexametazonnal kombinációban történő alkalmazása a mélyvénás thrombosis és a tüdőembólia fokozott kockázatával jár, illetve kisebb mértékben a lenalidomid melfalánnal és prednizonnal kombinációban vagy myeloma multiplexben szenvedő betegeknél, a lenalidomid-monoterápiával kezelt, myelodysplasiás szindrómákban és köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél is fokozott a kockázat (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Az erythropoetikus szerek egyidejű alkalmazása vagy a kórtörténetben szereplő mélyvénás thrombosis is növelheti a thrombosis kockázatát ezeknél a betegeknél.

Myocardialis infarctus
A lenalidomidot kapó betegeknél myocardialis infarctusról számoltak be, különösen azoknál, akik az ismert kockázati tényezőkkel rendelkeznek.

Vérzéses zavarok
A vérzéses zavarok többféle szervrendszer alatt vannak felsorolva: vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek; idegrendszeri betegségek és tünetek (intracranialis vérzés), légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek (epistaxis), emésztőrendszeri betegségek és tünetek (fogínyvérzés, aranyeres vérzés, rectalis vérzés); vese- és húgyúti betegségek és tünetek (haematuria); sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények (contusio) és érbetegségek és tünetek (ecchymosis).

Allergiás reakciók és súlyos bőrreakciók
A lenalidomiddal kezelt betegeknél beszámoltak allergiás reakciók előfordulásáról, beleértve az angiooedemát, anaphylaxiás reakciót és súlyos bőrreakciókat (pl. SJS, TEN és DRESS). A szakirodalomban a lenalidomid és a talidomid közötti lehetséges keresztreakcióról számoltak be. Azok a betegek, akiknek a kórtörténetében talidomid-kezeléssel összefüggő súlyos bőrkiütés szerepel, nem kaphatnak lenalidomidot (lásd 4.4 pont).

Második primer tumorok
Klinikai vizsgálatokban korábban lenalidomiddal/dexametazonnal kezelt myelomás betegekben a kontrollcsoporthoz viszonyítva, mely főként basalsejtes és laphámsejtes bőrrákos betegekből állt.

Akute myeloid leukaemia
Myeloma multiplex
Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben végzett klinikai vizsgálatok során AML eseteit figyelték meg a lenalidomidot melfalánnal kombinációban szedő betegeknél, illetve közvetlenül HDM/ASCT

alkalmazását követően (lásd 4.4 pont). Ezt a növekedést dexametazonnal kombinációban lenalidomidot szedő, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok során nem figyelték meg a melfalánnal és prednizonnal kombinációban adott talidomid-kezeléshez képest.

Myelodysplasiás szindrómák
A kiindulási változók, köztük a komplex citogenetikai rendellenességek és a TP53-mutáció AML-vá történő progresszióval járnak együtt azoknál a betegeknél, akik transzfúzió-dependensek és Del (5q) mutációval rendelkeznek (lásd 4.4 pont). Az AML-vá történő progresszió becsült 2 éves kumulatív kockázata izolált Del (5q) mutációval rendelkező betegeknél 13,8% volt, szemben a Del (5q) mutációval és egy további citogenetikai rendellenességgel rendelkező betegek 17,3%-os, valamint a komplex karyotípus rendellenességgel rendelkezők 38,6%-os gyakoriságával.
A lenalidomiddal egy myelodysplasiás szindrómákban végzett klinikai vizsgálat post-hoc elemzése során az AML-vá történő progresszió becsült 2 éves gyakorisága 27,5% volt az IHC-p53 pozitív, és 3,6% az IHC-p53 negatív betegeknél (p = 0,0038) (lásd 4.8 pont). Az IHC-p53 pozitív betegeknél az AML-vá történő progresszió alacsonyabb gyakoriságát figyelték meg azok között a betegek között, akiknél terápiás válaszként sikerült transzfúzió-independenciát elérni (11,1%), mint azoknál, akik nem mutattak ilyen választ (34,8%).

Májbetegségek
A forgalomba hozatalt követően a következő mellékhatásokról számoltak be (a gyakoriság ismeretlen): akut májelégtelenség és cholestasis (mindkettő potenciálisan fatalis), toxicus hepatitis, cytolyticus hepatitis és kevert cytolyticus/cholestaticus hepatitis.

Rhabdomyolysis
Rhabdomyolysis ritka eseteit figyelték meg, köztük néhányat a lenalidomid egy sztatinnal együtt történő alkalmazása mellett.

Pajzsmirigybetegségek
Hypothyreosisos és hyperthyreosisos esetekről számoltak be (lásd 4.4 pont: Pajzsmirigybetegségek).

Tumorfellángolási reakció és tumorlízis-szindróma
Az MCL-002 vizsgálatban a lenalidomiddal kezelt betegek körülbelül 10%-a tapasztalt TFR-t a kontroll-karon észlelt 0%-kal szemben. Az események többsége az 1. ciklusban lépett fel, valamennyit a kezeléssel összefüggésben állónak ítélték, és a jelentett események többsége 1. vagy 2. súlyossági fokú volt. Azok a betegek lehetnek kitéve a TFR kockázatának, akiknél a diagnózis felállításakor magas a MIPI, vagy a kezelés megkezdésekor nagy méretű (legalább egy elváltozás leghosszabb átmérője ≥ 7 cm) a daganatos elváltozás. Az MCL-002 vizsgálatan mindkét kezelési karon egy beteg esetében számoltak be TLS-ról. Az MCL-001 számú alátámasztó vizsgálatban a vizsgálati alanyok körülbelül 10%-a tapasztalt TFR-t, az összes jelentett esemény 1. vagy 2. súlyossági fokú volt, és az összes eseményt a kezeléssel összefüggésben állónak ítélték. Az események többsége az 1. ciklusban lépett fel. Az MCL-001 vizsgálatban nem számoltak be TLS-ról (lásd 4.4 pont).

Az NHL-007 vizsgálatban 19/146 (13,0%) betegnél számoltak be TFR előfordulásáról a lenalidomid/rituximab karon, szemben a placebo/rituximab karon észlelt 1/148 (0,7%) aránnyal. A lenalidomid/rituximab karon jelentett TFR-ek nagy része (19-ből 18) a kezelés első két ciklusa alatt fordult elő. A lenalidomid/rituximab karon egy, FL-ban szenvedő betegnél fordult elő 3. súlyossági fokú TFR-esemény, míg a placebo/rituximab karon nem fordult elő hasonló eset. Az NHL-008 vizsgálatban 7/177 (4,0%) FL-ban szenvedő betegnél számoltak be TFR előfordulásáról (3 eset volt 1. súlyossági fokú és 4 eset volt 2. súlyossági fokú), míg 1 esetet minősítettek súlyosnak. Az NHL-007 vizsgálatban a lenalidomid/rituximab karon 2, FL-ban szenvedő betegnél fordult elő TLS (1,4%), a placebo/rituximab karon egyetlen eset sem fordul elő a FL-ban szenvedő betegeknél, és egyik betegnél sem volt 3. vagy 4. súlyossági fokú a mellékhatás. Az NHL-008 vizsgálatban 1, FL-ban szenvedő betegnél fordult elő TLS (0,6%). Ezt az egyetlen esetet súlyos, 3. fokú mellékhatásként azonosították. Az NHL-007 vizsgálatban egy betegnek sem kellett TFR vagy TLS miatt megszakítania a lenalidomid/rituximab kezelést.

Emésztőrendszeribetegségek és tünetek
A lenalidomiddal végzett kezelés alatt gastrointestinalis perforatiókról számoltak be. A gastrointestinalis

perforatio septicus szövődményekhez vezethet, és végzetes kimenetellel járhat.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A lenalidomid-túladagolás kezeléséről nem áll rendelkezésre adat, habár néhány beteg az adagbeállítási vizsgálatok során maximum 150 mg-os adagot is kapott, illetve egyszeri dózissal végzett vizsgálatok során néhány beteg akár 400 mg-os adagot is kapott. A dóziskorlátozó toxicitás ezekben a vizsgálatokban alapvetően hematológiai jellegű volt. Túladagolás esetén a beteget támogató kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmokterápiás csoport: Egyéb immunszupresszánsok, ATC kód: L04AX04.

Hatásámechanizmus

A lenalidomid közvetlenül a cereblonhoz, az E3 ubiquitin ligáz-enzim komplexum cullin-gyűrűjéhez kötődik, amely dezoxiribonukleinsav- (DNS) károsodás-kötő protein 1-et (DDBI), cullin 4-et (CUL4) és cullin 1-regulátorokat (Roc 1) tartalmaz. Haematopoetikus sejtekben a cereblonhoz kötődő lenalidomid a lymphoid transzkripciós faktor az Aiolos és Ikaros szubsztrát proteineket toborozza, ami ubiquitinálódásukhoz és ezt követő lebomlásukhoz vezet, közvetlen citotoxikus és immunmoduláló hatásokat eredményezve.

A lenalidomid bizonyos haematopoetikus tumorsejtek (többek között a plazma MM tumorsejtek, a folliculáris lymphoma tumorsejtek és az 5-ös kromoszóma deléciójával járó tumorsejtek) proliferációját gátolja, továbbá serkenti a T-sejtes és a természetes ölősejtek által közvetített sejtes immunitás kialakulását, illetve növeli természetes ölősejtek, a T-sejtek és természetes ölő T-sejtek számát. Del (5q) myelodysplasiás szindrómákban kimutatták, hogy a Del (5q) sejtek apoptózisának fokozásával a lenalidomid szelektíven gátolja a kóros klónt.
A lenalidomid és a rituximab kombinációja a folliculáris lymphoma sejtekben fokozza az ADCC-t és a közvetlen tumor apoptózist.
A lenalidomid hatásmechanizmusa ezenkívül további aktivitásokat is magában foglal, mint például angiogenezist gátló és erythropoesist serkentő tulajdonságokat. A lenalidomid gátolja az angiogenezist az endothelsejtek migrációjának és adhéziójának, valamint a mikroerek kialakulásának gátlásával, növeli a CD34+ haematopoetikus őssejtek magzati hemoglobin termelését, és gátolja a monocyták proinflamatorikus citokin- (pl. TNF-α- és IL-6-) termelését.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A lenalidomidot hat, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben végzett III. fázisú vizsgálat, két, kiújult refrakter myeloma multiplexben végzett III. fázisú vizsgálat, egy myelodysplasiás szindrómákban végzett III. fázisú és egy II. fázisú vizsgálat, egy köpenysejtes lymphomában végzett II. fázisú vizsgálat, valamint iNHL-ben végzett egy III. fázisú és egy III.b fázisú vizsgálat során értékelték az alábbiakban leírtak szerint.

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplex

Lenalidomiddal végzett fenntartó kezelés ASCT-n átesett betegeknél

A lenalidomiddal végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát két III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, 2 karú, párhuzamos csoportos, placebo kontrollos vizsgálatban, a CALGB 100104 és az IFM 2005-02 vizsgálatban értékelték:

CALGB 100104
A vizsgálatba való bevonásra azok a 18 és 70 év közötti életkorú, kezelést igénylő, aktív MMben szenvedő betegek voltak alkalmasak, akiknél a kezdeti kezelés után a betegség nem mutatott progressziót.

A betegeket az ASCT-t követő 90–100 napon belül 1:1 arányban randomizálták vagy lenalidomiddal, vagy placebóval végzett fenntartó kezelésre. A fenntartó adag naponta egyszer 10 mg volt az ismétlődő 28 napos ciklusok 1–28. napján (amit 3 hónap után dóziskorlátozó toxicitás hiányában naponta egyszer 15 mg-ig emeltek), és a kezelést a betegség progressziójáig kellett folytatni.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a randomizálástól a betegség progressziójáig vagy a beteg haláláig (amelyik hamarabb következett be) eltelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A vizsgálat statisztikai ereje nem volt elegendő a teljes túlélés végpont megítéléséhez. Összesen 460 beteget randomizáltak: 231 beteg lenalidomidot és 229 beteg placebót kapott. A demográfiai és a betegséggel kapcsolatos adatok hasonlóak voltak a vizsgálat két karjában.

A PFS előre tervezett, időközi analízise küszöbének túllépése után az adatellenőrző bizottság javaslatának megfelelően megszüntették a vizsgálatban a betegek vak kezelését. A vak kezelés megszüntetése után a placebocsoport betegei a betegség progressziója előtt áttérhettek a lenalidomidra.

A PFS-eredmények a vak kezelés megszüntetésekor, egy előre tervezett időközi elemzés után, 2009. december 17-ig (15,5 hónap követés után) a betegség progressziója vagy a halál kockázatának 62%-os csökkenését mutatták a lenalidomid esetén (HR = 0,38; 95%-os CI 0,27; 0,54; p < 0,001). A medián összesített PFS 33,9 hónap volt (95%-os CI NE, NE) a lenalidomid-karon, míg 19,0 hónap (95%-os CI 16,2; 25,6) a placebokaron.

A PFS kedvezőbb alakulása megfigyelhető volt a teljes remissziót elérő betegek alcsoportjában és a teljes remissziót el nem érő betegek alcsoportjában is.

A vizsgálat eredményeit 2016. február 1-ig tartó adatbázis lezárási dátummal a 7. táblázat mutatja be.

7. táblázat: Az összesített hatásossági adatok összefoglalása

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
PFS a vizsgálóorvosok megítélése alapján a vak kezelés		
Medián[a] PFS idő, hónap (95%-os CI)[b]	**56,9** (41,9; 71,1)	**29,4** (20,7; 35,5)
HR [95%-os CI][c]; p-érték[d]	**0,61** (0,48; 0,76); < 0,001	
PFS2[e]		
PFS2 medián[a] ideje, hónap (95%-os CI)[b]	**80,2** (63,3; 101,8)	**52,8** (41,3; 64,0)
HR [95%-os CI][c]; p-érték[d]	**0,61** (0,48; 0,78); < 0,001	
Teljes túlélés		
Medián[a] OS idő, hónap (95%-os CI)[b]	**111,0** (101;8, NE)	**84,2** (71,0; 102,7)
8 éves túlélési arány, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95%-os CI][c]; p-érték[d]	**0,61** (0,46; 0,81); < 0,001	
Követés		
Medián[f] (min, max), hónap: összes túlélő beteg	**81,9** (0,0; 119,8)	**81,0** (4,1; 119,5)

CI = konfidencia intervallum (confidence interval); HR = relatív hazárd (hazard ratio); max = maximum; min = minimum; NE = nem becsülhető meg (not estimable); OS = teljes túlélés (overall survival); PFS = progressziómentes túlélés (progression-free survival);
a A medián meghatározása a Kaplan-Meier módszeren alapul.
b A mediánra vonatkozó 95%-os CI.
c A jelzett kezelési karokra vonatkozó kockázat függvényeket összehasonlító Cox-féle arányos hazárd modell alapján.
d A p-érték a jelzett kezelési karok Kaplan-Meier görbéi közötti különbségek nem rétegzett lograng próbáján alapul.
e Feltáró végpont (PFS2). A placebokaron a vak kezelés megszüntetése után, a betegség progressziója előtt lenalidomiddal kezelt betegek kezelését nem tekintették második vonalbeli terápiának.
f ASCT után az összes túlélő vizsgálati alanynál végzett követés medián időtartama.
Az adatbázis lezárása: 2009. december 17. és 2016. február 1

IFM 2005-02
A vizsgálatba való bevonásra a diagnózis felállításának időpontjában 65 évesnél fiatalabb, ASCT-n átesett, és a haematológiai értékek rendeződésének időpontjára legalább stabil betegséget jelentő terápiás választ elérő betegek voltak alkalmasak. A betegeket 2 ciklusnyi lenalidomid konszolidációs kezelés (25 mg/nap a 28 napos ciklus 1-21. napján) után 1:1 arányban randomizálták vagy lenalidomiddal vagy placebóval végzett fenntartó kezelésre (naponta egyszer 10 mg az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-28. napján, amit 3 hónap után dóziskorlátozó toxicitás hiányában naponta egyszer 15 mg-ig emeltek). A kezelést a betegség progressziójáig folytatták.

A vizsgálat elsődleges végpontja a randomizálástól a betegség progressziójáig vagy a beteg haláláig (amelyik hamarabb következett be) eltelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A vizsgálat statisztikai ereje nem volt elegendő a teljes túlélés végpont megítéléséhez. Összesen 614 beteget randomizáltak: 307 beteg lenalidomidot és 307 beteg placebót kapott.

A PFS előre tervezett, időközi értékelése küszöbének túllépése után az adatellenőrző bizottság javaslatának megfelelően megszüntették a vizsgálatban a betegek vak kezelését. A vak kezelés megszüntetése után a placebocsoport betegei nem tértek át a lenalidomid-kezelésre a betegség progressziója előtt. Biztonsági intézkedésként a lenalidomid-kart megszüntették, miután különbséget találtak a második primer tumorok tekintetében (lásd 4.4 pont).

A PFS eredményei az előre tervezett, időközi analízise küszöbének túllépése után a vak kezelés megszüntetésekor, 2010. július 7-ig (31,4 hónap követés után), azt mutatták, hogy a betegség progressziója vagy a halál kockázata a lenalidomid-kezelés estén 48%-kal kisebb volt (HR = 0,52; 95%-os CI 0,41; 0,66; p < 0,001). A medián összesített PFS 40,1 hónap volt (95%-os CI 35,7; 42,4) a lenalidomid-karon, illetve 22,8 hónap (95%-os CI 20,7; 27,4) a placebokaron.

A PFS kedvezőbb alakulása kisebb mértékű volt a teljes remissziót elérő betegek alcsoportjában, mint a teljes remissziót el nem érő betegek alcsoportjában.

A PFS frissített értéke a 2016. február 1-ig tartó adatgyűjtés alapján (96,7 hónapos követés) továbbra is kedvezőbb PFS-t mutat: HR = 0,57 (95%-os CI 0,47; 0,68; p < 0,001). A medián összesített PFS 44,4 hónap volt (95%-os CI 39,6; 52,0) a lenalidomid-karban, illetve 23,8 hónap (95%-os CI 21,2; 27,3) a placebokaron. A PFS2 esetén a megfigyelt HR 0,80 (95%-os CI 0,66; 0,98; p = 0,026) volt a lenalidomid-csoportban a placebóhoz képest. A medián összesített PFS2 69,9 hónap volt (95%-os CI 58,1; 80,0) volt a lenalidomid-csoportban, a placebocsoportban pedig 58,4 hónap (95%-os CI 51,1,65,0). A teljes túlélésre vonatkozó HR: 0,90 (95%-os CI 0,72; 1,13; p = 0,355) a lenalidomid-csoportban a placebóhoz képest. A teljes túlélés medián időtartama 105,9 hónap volt (95%-os CI 88,8, NE) a lenalidomid-karon, illetve 88,1 hónap (95%-os CI 80,7; 108,4) a placebokaron.

<u>Bortezomibbal és dexametazonnal kombinációban adott lenalidomid-kezelésben részesülő betegek, akik nem alkalmasak az őssejt-transzplantációra</u>

A SWOG S0777 vizsgálatban a kezdő kezelésként alkalmazott lenalidomid-dexametazon alapkezelés bortezomibbal történő kiegészítését értékelték, amely után folyamatos Rd-kezelést alkalmaztak a betegség progressziójáig olyan, korábban nem kezelt myeloma multiplexes betegeknél, akik vagy nem alkalmasak a transzplantációra, vagy akik alkalmasak ugyan a transzplantációra, de nem tervezik náluk azonnali őssejt-transzplantáció elvégzését.

A lenalidomid, bortezomib és dexametazon (RVd) karon a betegek napi 25 mg lenalidomidot kaptak szájon át, az ismétlődő 21 napos ciklusok 1-14. napján, 1,3 mg/m^2 intravénás bortezomibot a ciklusok 1.,4., 8. és 11. napján és napi 20 mg dexametazont szájon át a ciklusok 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. és 12. napján, legfeljebb nyolc 21 napos ciklusban (24 hét). A lenalidomid és dexametazon (Rd) karon a betegek napi 25 mg lenalidomidot kaptak szájon át, az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján, és napi 40 mg dexametazont szájon át a ciklusok 1., 8., 15. és 22. napján, legfeljebb hat 28 napos ciklusban (24 hét). A betegek mindkét karon folyamatosan alkalmazták az Rd-kezelést: napi 25 mg, szájon át adott lenalidomid az ismétlődő ciklusok 1-21. napján, és napi 40 mg dexametazon a ciklusok 1., 8., 15. és 22. napján.

A kezelést a betegség progressziójáig kellett folytatni.

A vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) volt. Összesen 523 beteget vontak be a vizsgálatba, közülük 263 beteget randomizáltak az RVd-karra és 260 beteget az Rd-karra. A betegek demográfiai adatai és a betegségre vonatkozó kiindulási jellemzői kiegyensúlyozottak voltak az egyes karokon.

Az elsődleges elemzés elvégzésének időpontjában a 2015. november 05-i záró dátummal rendelkezésre álló adatok alapján (50,6 hónapos utánkövetés) az IRAC által meghatározott PFS eredmények a progresszió, illetve a halálozás 24%-os csökkenését mutatták az RVd javára (HR = 0,76; 95%-os CI: 0,61; 0,94; p = 0,010). A medián összesített PFS 42,5 hónap (95%-os CI: 34,0; 54,8) volt az RVd-karon, ezzel szemben 29,9 hónap (95%-os CI: 25,6; 38,2) az Rd-karon. Ezt az előnyt az őssejt-transzplantációra való alkalmasságtól függetlenül megfigyelték.

A 8. táblázat mutatja be a vizsgálat 2016. december 01-jei záró dátummal rendelkezésre álló eredményeit. ahol a medián utánkövetési idő az összes túlélő vizsgálati alany esetében 69,0 hónap volt. Az RVd előnyét az őssejt-transzplantációra való alkalmasságtól függetlenül megfigyelték.

8. táblázat: Az összesített klinikai adatok összefoglalása

	Kezdő kezelés	
	RVd (3 hetes ciklusok ×8) (N = 263)	**Rd (4 hetes ciklusok ×6) (N = 260)**
IRAC által meghatározott PFS (hónapok)		
Medián[a] PFS idő, hónap (95%-os CI)[b]	**41,7** (33,1; 51,5)	**29,7** (24,2; 37,8)
HR [95%-os CI][c]; p-érték[d]	**0,76** (0,62; 0,94); 0,010	
Teljes túlélés (hónapok)		
Medián[a] OS idő, hónap (95%-os CI)[b]	**89,**1 (76,1, NE)	**67,2** (58,4; 90,8)
HR [95%-os CI][c]; p-érték[d]	**0,72** (0,56; 0,94); 0,013	
Válasz – n (%)		
Összesített válasz: CR, VGPR vagy PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Utánkövetés (hónap)		
Medián[e] (min., max.): összes beteg	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = konfidencia intervallum (confidence interval); HR = relatív hazárd (hazard ratio); max = maximum; min = minimum; NE = nem becsülhető meg (not estimable); OS = teljes túlélés (overall survival); PFS = progressziómentes túlélés (progression-free survival)
[a] A medián meghatározása a Kaplan-Meier módszeren alapul.
[b] Kétoldalú 95%-os CI a medián idő körül.
[c] A kezelési karokra (RVd:Rd) vonatkozó kockázat függvényeket összehasonlító nem rétegzett Cox-féle arányos hazárd modell alapján.
[d] A p-érték nem rétegzett lograng-próbán alapul.
[e]A medián utánkövetést a randomizáció dátumától számították
Az adatbázis lezárásának dátuma = 2016. december 01.

A 2018. május 01-i záró dátummal frissített OS eredmények (84,2 hónapos medián utánkövetés a túlélő vizsgálati alanyoknál) továbbra is előnyt igazolnak az OS tekintetében az RVd javára: HR = 0,73 (95%-os CI: 0,57; 0,94; p = 0,014). A 7 év elteltével életben lévő vizsgálati alanyok aránya 54,7% volt az RVd-karon, ezzel szemben 44,7% az Rd-karon.

<u>A lenalidomid dexametazonnal kombinációban őssejt-transzplantációra nem alkalmas betegeknél</u>

A lenalidomid biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű három karos vizsgálatban (MM-020) értékelték 65 éves vagy idősebb betegeknél, illetve olyan 65 évesnél fiatalabb betegeknél, akik nem voltak alkalmasak őssejt-transzplantációra, mivel nem egyeztek bele az őssejt-transzplantációba, vagy az őssejt- a költségek miatt vagy egyéb okokból transzplantáció nem volt elérhető számukra. A vizsgálat során (MM-020) a két különböző ideig (vagyis a betegség progressziójáig [Rd-kar], vagy legfeljebb tizennyolc 28 napos cikluson át [72 hét, Rd18-kar]) alkalmazott lenalidomid és dexametazon kombinációt (Rd) hasonlították össze a legfeljebb tizenkét 42 napos cikluson át (72 hét) adott melfalán, prednizon és talidomid kombinációval (MPT). A vizsgálatra alkalmas betegeket a 3 kezelési kar egyikére randomizálták (1:1:1 arányban). A betegeket a

randomizáció során rétegezték az életkoruk (≤ 75 év vs. > 75 év), a stádium (I-es és II-es ISS stádium, vs. III. stádium), valamint az ország szerint.

Az Rd- és a Rd18-karon a betegek naponta egyszer 25 mg lenalidomidot szedtek a 28 napos ciklusok 1-21. napján, a protokoll szerint. 40 mg dexametazont adagoltak naponta egyszer, mindegyik 28 napos ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. Az Rd- és az Rd18-karon az életkor és a veseműködés szerint módosították a kezdő dózist és a kezelési rendet (lásd 4.2 pont). A 75 év feletti betegek 20 mg-os dexametazon adagot kaptak naponta egyszer mindegyik 28 napos ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. A vizsgálat során valamennyi beteg profilaktikus antikoagulációs kezelésben részesült (alacsony molekulasúlyú heparin, warfarin, heparin, kis dózisú aszpirin).

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a progressziómentes túlélés (progression free survival – PFS) volt. Összesen 1623 beteget vontak be a vizsgálatba, közülük 535 beteget randomizáltak az Rd-karra, 541 beteget az Rd18-karra és 547 beteget az MPT-karra. A betegek demográfiai adatai és a betegségre vonatkozó kiindulási jellemzői mindhárom karon kiegyensúlyozottak voltak. A vizsgálati alanyoknál általában előrehaladott stádiumú betegség állt fenn: a teljes vizsgálati populáció 41%-ának volt az ISS szerinti III. stádiumú betegsége, és 9%-ánál állt fenn súlyos veseelégtelenség (kreatinine-clearance [CrCl] < 30 ml/perc). A medián életkor a 3 karon 73 év volt.

A PFS, PFS2 és OS 2014. március 3-i adatbázis lezárási dátummal elvégzett frissített elemzése tekintetében, ahol a medián utánkövetési idő valamennyi túlélő vizsgálati személy esetében 45,5 hónap volt, a vizsgálat eredményeit a 9. táblázat mutatja be.

9. táblázat: Az összesített hatásossági adatok összefoglalása

	Rd (N = 535)	**Rd18 (N = 541)**	**MPT (N = 547)**
PFS a vizsgálóorvosok megítélése alapján (hónap)			
Medián[a] PFS idő, hónap (95%-os CI)[b]	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95%-os CI][c]; p-érték[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] – (hónap)			
Medián[a] PFS2 idő, hónap (95%-	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)
HR [95%-os CI][c]; p-érték[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		
Összesített túlélés (hónap)			
Medián[a] OS idő, hónap (95%-os CI)[b]	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1, NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95%-os CI][c]; p-érték[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		
Utánkövetés (hónap)			
Medián[f] (min, max): összes beteg	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myeloma válasz[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)
Összesített válasz: CR, VGPR vagy PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
A válasz időtartama (hónap)[h]			
Medián[a] (95%-os CI)[b]	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = myeloma elleni terápia; CI = konfidencia-intervallum (confidence interval); CR = teljes válasz (complete response); d = kis dózisú dexametazon; HR = hazard arány (hazard ratio); IMWG = Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group); IRAC =

Független Válasz Elbíráló Bizottság (Independent Response Adjudication Committee); M = melfalán;
max = maximum; min = minimum; NE = nem határozható meg (not estimable); OS = összesített túlélés (overall survival);
P = prednizon; PFS = progressziómentes túlélés (progression-free survival); PR = részleges válasz (partial response); R = lenalidomid; Rd = a progresszió dokumentálásáig adott Rd; Rd18 = ≤ 18 cikluson át adott Rd; SE = standard hiba (standard error); T = talidomid; VGPR = nagyon jó részleges válasz (very good partial response); vs = versus.
a A medián meghatározása a Kaplan-Meier módszeren alapul
b A medián 95%-os CI-a.
c A jelzett kezelési karokra vonatkozó kockázat-függvényeket összehasonlító Cox-féle arányos hazárd modell alapján.
d A p-érték a jelzett kezelési karok Kaplan-Meier görbéi közötti különbségek nem rétegzett lograng-próbáján alapul.
e Feltáró végpont (PFS2)
f A medián egyváltozós statisztikai adat az adatok kizárására végzett korrekció nélkül.
g A vizsgálat kezelési fázisa során a legkedvezőbbnek ítélt válasz (az egyes válaszkategóriák meghatározásait illetően Adatbázis lezárásának dátuma = 2013. május 24.
h Az adatbázis lezárása: 2013. május 24.

A transzplantációra nem alkalmas betegeknél melfalánnal és prednizonnal kombin ációban alkalmazott lenalidomid, majd fenntartó terápia

A lenalidomid biztonságosságát és hatásosságát egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, 3 karú vizsgálatban (MM-015) értékelték, amelyet 65 éves vagy idősebb betegekkel végeztek, akiknek a szérum kreatininszintje 2,5 mg/dl alatt volt. A vizsgálatban a melfalánnal és prednizonnal kombinációban alkalmazott lenalidomid- (MPR) kezelést – a betegség progressziójáig alkalmazott fenntartó lenalidomid-terápiával vagy anélkül - hasonlították össze melfalán-prednizon-kezeléssel legfeljebb 9 cikluson át. A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 3 kezelési kar egyikére. A betegeket a randomizálás során életkor (≤75 vs. > 75 év) és stádium (ISS; I. és II. vs. III. stádium) szerint rétegezték.

Ebben a vizsgálatban az MPR kombinációs terápia (melfalán 0,18 mg/kg szájon át az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-4. napján; prednizon 2 mg/kg szájon át az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-4. napján; és lenalidomid 10 mg/nap szájon át, az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján) indukciós kezelésként, legfeljebb 9 cikluson át alkalmazva. Azok a betegek, akik befejezték a 9 ciklust, illetve akik intolerancia miatt nem tudták befejezni a 9 ciklust, fenntartó terápiával folytatták a kezelést, amelyet 10 mg szájon át adott lenalidomiddal kezdtek az ismétlődő 28 napos ciklusok 1-21. napján, és a betegség progressziójáig folytattak.

A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a progressziómentes túlélés (progression free survival – PFS) volt. Összesen 459 beteget vontak be a vizsgálatba, akik közül 152 beteget randomizáltak az MPR+R-karra, 153 beteget az MPR+p-karra és 154 beteget az MPp+p-karra. A betegek demográfiai adatai és a betegséggel kapcsolatos kiindulási jellemzői kiegyensúlyozottak voltak mindhárom karon; konkrétan az egyes karokra bevont betegek körülbelül 50%-ánál álltak fenn a következő jellemzők: ISS szerinti III. stádium és 60 ml/perc alatti kreatinin-clearance. A medián életkor 71 év volt az MPR+P és MPR+p karon, míg 72 év az MPp+p karon.

A PFS, PFS2 és OS 2013. áprilisában lezárt adatbázissal végzett elemzése tekintetében, ahol a medián utánkövetési idő az összes túlélő vizsgálati személy esetében 62,4 hónap volt, a vizsgálat eredményeit a 10. táblázat mutatja be.

10. táblázat: Az összesített hatásossági adatok összefoglalása

	MPR+R (N = 152)	**MPR+p (N = 153)**	**MPp +p (N = 154)**
PFS a vizsgálóorvosok megítélése alapján (hónapok)			
Medián[a] PFS idő hónapokban	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR(95%-os CI); p-érték			
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[e] (hónap)			
Medián[a] PFS2 idő, hónap (95%-os CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR (95%-os CI); p-érték			
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		
Összesített túlélés (hónapok)			
OS idő – Medián hónapokban[a]	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95%-os CI]; p-érték			
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		
Utánkövetés (hónapok)			
Medián (min, max): összes beteg	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Myeloma válasz a vizsgálóorvosok megítélése alapján n (%)			
Teljes válasz (CR)	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
Részleges válasz (PR)	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabil betegség (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Válasz nem értékelhető (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
PFS a vizsgálóorvosok megítélése alapján – (hónapok)			
A myeloma válasz időtartama (CR+PR) a vizsgálóorvosok megítélése alapján			
Medián[a] (95%-os CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = konfidencia-intervallum; CR = teljes válasz; HR = hazard arány; M = melfalán; NE = nem határozható meg; OS = összesített túlélés; p = placebo; P = prednizon;
PD = progresszív betegség; PR = részleges válasz; R = lenalidomid; SD = stabil betegség; VGPR = nagyon jó részleges válasz.
[a] A medián meghatározása a Kaplan-Meier módszeren alapul
¤ A PFS2 (feltáró végpont) meghatározása minden beteg (ITT) esetében: a randomizálástól a harmadik vonalbeli myeloma elleni terápia (antimyeloma therapy – AMT) megkezdéséig vagy a beteg haláláig eltelt idő valamennyi randomizált beteg esetében.

Újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben végzett alátámasztó vizsgálatok
Egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus, 445 újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő beteg bevonásával végzett fázis -III vizsgálatban (ECOG E4A03) 222 beteget randomizáltak a lenalidomid/kis dózisú dexametazon karra, és 223 beteget a lenalidomid/standard dózisú dexametazon karra. A lenalidomid/standard dózisú dexametazon-karra randomizált betegek napi 25 mg lenalidomidot kaptak mindegyik 28 napos ciklus 1–21. napján, valamint napi 40 mg dexametazont mindegyik 28 napos ciklus 1–4., 9–12. és 17–20. napján, az első négy ciklus során. A lenalidomid/kis dózisú dexametazon karra randomizált betegek napi 25 mg lenalidomidot kaptak mindegyik 28 napos ciklus 1–21. napján, valamint kis dózisú, napi 40 mg dexametazont mindegyik 28 napos ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. A lenalidomid/kis dózisú dexametazon-csoportban 20 beteg (9,1%) esetében került sor legalább egyszer az adagolás megszakítására, míg a lenalidomid/standard dózisú dexametazon karon 65 betegnél (29,3%) kellett megszakítani az adagolást.

Egy *post hoc* elemzés szerint az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegpopuláció átlagosan 72,3 hetes követési időszaka során a lenalidomid/kis dózisú dexametazon karon kisebb volt a mortalitás, 6,8% (15/220), mint a lenalidomid/standard dózisú dexametazon-karon, ahol ez az érték 19,3% (43/223) volt.

Hosszabb követés esetén azonban az összesített túlélés lenalidomid/kis dózisú dexametazon javára mutatott különbsége csökken.

Legalább egy korábbi terápiával már kezelt myeloma multiplex

A lenalidomid hatásosságát és biztonságosságát két III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportú, kontrollos, lenalidomid/dexametazon-kezelést csak dexametazon-kezeléssel összehasonlító vizsgálatban (MM-009 és MM-010) mérték fel, korábban már kezelt myeloma multiplexes betegeknél. Az MM-009 és MM-010 vizsgálatban a 353, lenalidomid/dexametazon-kezelésben részesülő beteg 45,6%-a volt 65 éves vagy annál idősebb. Az MM-009 és MM-010 vizsgálatban összesen részt vett 704 beteg 44,6%-a volt 65 éves vagy annál idősebb.

Mindkét vizsgálat során a lenalidomid/dexametazon (len/dex) csoportba tartozó betegek minden

28 napos ciklus során, a ciklus 1.-21. napján naponta egyszer 25 mg lenalidomidot, a ciklus 22.-28. napján pedig naponta egyszer, azonos küllemű placebo kapszulát szedtek szájon át. A placebo/dexametazon (placebo/dex) csoportba tartozó betegek minden 28 napos ciklus során, a ciklus 1.-28. napján ugyanúgy naponta 1 placebo kapszulát szedtek. A betegek mindkét kezelési csoportban a terápia első négy 28 napos ciklusa során, a ciklus 1.-4., 9.-12. és 17.-20. napján naponta egyszer 40 mg dexametazont szedtek szájon át. A terápia első négy ciklusa után a dexametazon adagját a 28 napos ciklus 1.-4. napján alkalmazott naponta egyszeri 40 mg-ra csökkentették. Mindkét vizsgálatban a kezelést a betegség progressziójáig folytatták. Mindkét vizsgálatban a klinikai kép és a laboratóriumi eredmények alapján az adag módosítása megengedett volt.

Az elsődleges hatásossági végpont mindkét vizsgálatban a progresszióig eltelt idő volt (TTP, time to progression). Összesen 353 beteg adatait értékelték ki az MM-009 vizsgálatban; 177-ét a len/dex-csoportban és 176-ét a placebo/dex-csoportban. Összesen 351 beteg adatait értékelték ki a MM-010 vizsgálatban; 176-ét a len/dex-csoportban és 175-ét a placebo/dex-csoportban.

A kiindulási demográfiai és a betegséggel kapcsolatos jellemzők mindkét vizsgálatban hasonlóak voltak a len/dex- és a placebo/dex-csoportok között. Mindkét betegpopuláció medián életkora 63 év volt, valamint a férfiak és nők aránya hasonló volt. Az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) skála szerinti státusz hasonló volt a két csoport között, csakúgy mint a korábbi kezelések száma és típusa.

Mindkét vizsgálat előre tervezett, interim analízisei szerint a len/dex-kezelés a kizárólagos dexametazon-kezeléshez viszonyítva statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,00001$) hatékonyabb volt az elsődleges hatásossági végpontot (TTP) illetően (a követés medián időtartama 98,0 hét volt). Mindkét vizsgálat esetén lényegesen magasabb volt a teljes válasz és az összes válasz aránya a len/dex-csoportban a placebo/dex-csoporthoz képest. Ezen analízisek eredményei alapján ezután feloldották mindkét vizsgálat vak elrendezését, hogy a placebo/dex-csoportba tartozó betegek is len/dex kombinációs kezelésben részesülhessenek.

Hatásossági elemzést végeztek egy meghosszabbított követési időszak adatai alapján, melynek medián időtartama 130,7 hét volt. A 11. táblázat foglalja össze a követési időszak hatásossági elemzésének eredményeit és az MM-009 és MM-010 vizsgálatok összesített eredményeit.

A meghosszabbított követési időszak ezen összesített analízise alapján a medián TTP a len/dex kombinációval kezelt betegeknél (n = 353) 60,1 hét volt (95%-os CI: 44,3; 73,1) szemben a placebo/dex kombinációval kezelt betegeknél (n = 351) mért 20,1 héttel (95%-os CI: 17,7; 20,3). A progressziómentes túlélés medián időtartama a len/dex kombinációval kezelt betegeknél 48,1 hét volt (95%-os CI: 36,4; 62,1) szemben a placebo/dex kombinációval kezelt betegeknél mért 20,0 héttel (95%-os CI: 16,1; 20,1). A kezelés medián időtartama 44,0 hét volt (min: 0,1; max: 254,9) a len/dex kombinációval kezelt betegeknél, illetve 23,1 hét (min: 0,3; max: 238,1) a placebo/dex kombinációval kezelt betegek esetében. Mindkét vizsgálat esetén lényegesen magasabb maradt a teljes válasz (complete response, CR), a részleges válasz (partial response, PR) és az összes válasz (overall response, CR+PR) aránya a len/dex-csoportban, a placebo/dex-csoporthoz képest. A vizsgálatok meghosszabbított követésből származó, összesített adatain elvégzett hatásossági elemzés alapján az összesített túlélés medián időtartama a len/dex kombinációval kezelt csoportban 164,3 hét (95%-os CI: 145,1; 192, 6) a placebo/dex-csoportban pedig 136,4 hét (95%-os CI: 113,1; 161,7) volt. Annak ellenére, hogy a 351, placebo/dex-csoportba randomizált beteg közül 170 kapott lenalidomid-kezelést a betegség progressziója vagy a vak elrendezés feloldása után, az összesített teljes túlélési analízis statisztikailag szignifikáns túlélési előnyt mutatott a len/dex-kezelés esetén a placebo/dex-kezeléshez képest (HR = 0,833, 95%-os CI = [0,687, 1,009], p = 0,045).

11. táblázat: A meghosszabbított követési időszak záró dátumáig keletekezett adatokon végzett hatásossági analízisek eredményeinek összegzése — az MM-009 és MM-010 vizsgálatok összesített eredményei (záró dátumok: 2008. július 23. és 2008. március 2.)

Végpont	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n =	
Az esemény bekövetkeztéig eltelt idő			**HR, 95%-os CI, p-érték[a]**

progresszióig eltelt medián idő [hét] [95%-os CI]	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
progressziómentes túlélés medián időtartama [hét] [95%-os CI]	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] p < 0,001
teljes túlélés medián időtartama [hét] [95%-os CI] 1 éves összesített túlélés arány	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009] p = 0,045
válaszarány			**Esélyhányados [95%-os CI] p-érték[b]**
összes válasz [n, %] teljes válasz [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 Kétoldalú lograng próba a kezelési csoportok túlélési görbéinek összehasonltására.
b Kétoldalú khi-négyzet próba Yates-féle korrekcióval

Myelodysplasiás szindrómák

A lenalidomid hatásosságát és biztonságosságát két fő vizsgálat során, 5q deléció típusú citogenetikai elváltozással és esetlegesen egyéb citogenetikai elváltozásokkal járó, alacsony vagy közepes-1. kockázatú myelodysplasiás szindrómák okozta transzfúzió-dependens anaemiában szenvedő betegek esetében értékelték. Az egyik egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 3 karú vizsgálat volt, melynek során *per os* alkalmazott lenalidomid kétféle dózisát (10 mg és 5 mg) értékelték placebóhoz viszonyítva (MDS-004), a másik pedig egy II. fázisú, multicentrikus, egykarú, nyílt elrendezésű, lenalidomiddal (10 mg) végzett vizsgálat volt (MDS-003).

Az alábbiakban az MDS-003 és MDS-004 vizsgálatokban értékelt kezelésbe bevont populáció eredményei kerülnek bemutatásra, valamint külön feltüntetésre kerülnek az izolált Del (5q) alpopuláció eredményei.

Az MDS-004 vizsgálat során – amelyben 205 beteget randomizáltak egyenlő arányban 10 mg lenalidomid, 5 mg lenalidomid vagy placebo alkalmazására – az elsődleges hatásossági analízis keretében a placebo-karhoz viszonyítva összehasonlították a transzfúzió-independenciában megnyilvánuló válaszarányt a 10 mg és 5 mg lenalidomid-karokon (kettős-vak fázis a 16.-tól az 52. hétig és nyílt-elrendezés összesen 156 hétig). Azoknál a betegeknél, akiknél 16 hét után nem volt igazolható legalább minor erythroid válasz, le kellett állítani a kezelést. Azok a betegek pedig, akiknél legalább minor erythroid válasz igazolható volt, erythroid relapsus, a betegség progressziója, illetve nem várt toxicitás bekövetkeztéig folytathatták a kezelést. Azok a betegek, akik kezdetben placebót vagy 5 mg lenalidomidot kaptak, és nem jelentkezett legalább minor erythroid válasz 16 hetes kezelés után, áttérhettek a placebóról 5 mg lenalidomidra vagy magasabb dózissal (5-10 mg) folytathatták a lenalidomid-kezelést.

Az MDS-003 vizsgálat során – amelyben 148 beteg kapott lenalidomidot 10 mg-os dózisban – az elsődleges hatásossági analízis keretében értékelték a lenalidomid-kezelések vérképzőrendszeri javulás elérése tekintetében mutatott hatásosságát alacsony vagy közepes-1. kockázatú myelodysplasiás szindrómákban szenvedő vizsgálati személyek esetében.

12. táblázat: A hatásossági eredmények összefoglalása – MDS-004 (kettős-vak fázis) és MDS-003 vizsgálatok, kezelésbe bevont populáció

Végpont	**MDS-004 N = 205**			**MDS-003 N = 148**
	10 mg[†] N = 69	**5 mg[††] N = 69**	**Placebo* N = 67**	**10 mg N = 148**
Transzfúzió-independencia (≥ 182 nap)[#]	38 (55,1%)	24 (34,8%)	4 (6,0%)	86 (58,1%)

Transzfúzió-independencia (≥ 56 nap)#	42 (60,9%)	33 (47,8%)	5 (7,5%)	97 (65,5%)
Transzfúzió-independencia kialakulásáig eltelt idő mediánja (hét)	4,6	4,1	0,3	4,1
Transzfúzió-independencia időtartamának mediánja (hét)	nem került elérésre∞	nem került elérésre	nem került elérésre	114,4
A Hgb-érték emelkedésének mediánja, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

† 28 napos ciklusok 21 napján 10 mg lenalidomiddal kezelt vizsgálati személyek.
†† 28 napos ciklusok 28 napján 5 mg lenalidomiddal kezelt vizsgálati személyek.
* A placebót kapó betegek többsége 16 hetes kezelés után, a nyílt elrendezésű fázisba való belépés előtt abbahagyta a kettős-vak kezelést hatástalanság miatt.
#A Hgb-érték 1 g/dl-t meghaladó emelkedése.
∞ Nem került elérésére (vagyis a medián értéket nem sikerült elérni).

Az MDS-004 vizsgálatban a myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek szignifikánsan nagyobb aránya érte el a transzfúzió-independencia elsődleges végpontot (> 182 nap) 10 mg lenalidomid, mint a placebo mellett (55,1% vs. 6,0%). Az izolált Del (5q) citogenetikai rendellenességgel rendelkező és 10 mg lenalidomiddal kezelt 47 beteg közül 27 betegnél (57,4%) sikerült elérni vörösvértest transzfúzió-independenciát.

A 10 mg lenalidomid-karon a transzfúzió-independencia eléréséig eltelt idő mediánja 4,6 hét volt. A transzfúzió-independencia időtartamának mediánját egyik kezelési karon sem sikerült elérni, de a lenalidomiddal kezelt személyek esetében ennek meg kell haladnia a 2 évet. A hemoglobinszintben (Hgb) a kiinduláshoz képest bekövetkezett emelkedés mediánja a 10 mg-os karon 6,4 g/dl volt.

A vizsgálat további végpontjai közé tartozott a citogenetikai válasz (a 10 mg-os karon a vizsgálati személyek 30,0%-ánál figyeltek meg major, és 24,0%-ánál minor citogenetikai választ), az egészséggel összefüggő életminőség (Health Related Quality of Life, HRQoL) és az akut myeloid leukaemiává történt progresszió értékelése. A citogenetikai válasz és a HRQoL eredményei összhangban voltak az elsődleges végpont eredményeivel, és a lenalidomid-kezelés placebóhoz viszonyított előnyét igazolta.

Az MDS-003 vizsgálatban a 10 mg lenalidomidot kapó, myelodysplasiás szindrómákban szenvedő betegek nagy részénél (58,1%) sikerült transzfúzió-independenciát elérni (> 182 nap). A transzfúzió-independencia eléréséig eltelt idő mediánja 4,1 hét volt. A transzfúzió-independencia időtartamának mediánja 114,4 hét volt. A hemoglobinszintben (Hgb) bekövetkezett emelkedés mediánja 5,6 g/dl volt. A vizsgálati személyek 40,9%-ánál figyeltek meg major, 30,7%-ánál pedig minor citogenetikai választ.

Az MDS-003 vizsgálatba (72,9%) és az MDS-004 vizsgálatba (52,7%) bevont vizsgálati alanyok nagy része kapott előzetesen erythropoesist stimuláló szereket.

Köpenysejtes lymphoma

A lenalidomid hatásosságát és biztonságosságát köpenysejtes lymphomában szenvedő betegek esetében egy II. fázisú, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat során, a vizsgálóorvos által választott monoterápiával összehasonlítva értékelték olyan betegeknél, akik refrakterek voltak az utolsó terápiára vagy egy-három alkalommal relapszus lépett fel náluk (MCL-002 vizsgálat).
Olyan, legalább 18 éves betegeket vontak be, akiknél szövettani vizsgálattal igazolt köpenysejtes lymphoma és CT-vizsgálattal mérhető betegség állt fenn. Feltétel volt, hogy a beteg előzőleg megfelelő kezelésben részesült legalább egy korábbi, kombinációs kemoterápiás protokollal. Feltétel volt továbbá, hogy a beteg ne legyen alkalmas intenzív kemoterápiára és/vagy transzplantációra a vizsgálatba való bevonáskor. A betegeket 2:1 arányban randomizálták a lenalidomid- illetve a kontroll-karra. A vizsgálóorvos által választott kezelést a randomizáció előtt jelölték ki, és klorambucilból, citarabinból, rituximabból, fludarabinból vagy gemcitabinnal végzett monoterápiából állt.

A lenalidomidot orálisan, naponta egyszer 25 mg-os adagban alkalmazták az ismétlődő 28 napos ciklusok első 21 napján (D1-D21), amíg progresszió vagy tűrhetetlen toxicitás nem lépett fel. A közepes

fokban beszűkült veseműködésű betegeknek alacsonyabb kezdő adagot, napi 10 mg lenalidomidot kellett kapniuk változatlan adagolási rend mellett.

A kiindulási demográfiai jellemzők hasonlóak voltak a lenalidomid-kar és a kontroll-kar között. Mindkét betegpopulációban 68,5 év volt a medián életkor, és hasonló volt a férfi-nő arány. Az ECOG teljesítmény státusz, valamint a korábbi terápiák száma hasonló volt a két csoportban.

Az MCL-002 vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt.

A kezelésbe bevont (intent-to-treat, ITT) populációban a Független Értékelő Bizottság (Independent Review Committee, IRC) értékelte a hatásossági eredményeket, amelyeket a~~z alábbi~~ 13. táblázat mutat be.

13. táblázat: A hatásossági eredmények összefoglalása–MCL-002 vizsgálat, kezelésbe bevont (ITT) populáció

	Lenalidomid-kar N = 170	**Kontroll-kar** N = 84
PFS **PFS, medián**[a] [95%-os CI][b] (hét)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9, 30,1]
Szekvenciális HR [95%-os CI][e] Szekvenciális lograng-próba, p-érték[e]	0,61 [0,44; 0,84] 0,004	
Response[a], n (%) Teljes válasz (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Részleges válasz (PR) Stabil betegség (SD)[b] Progresszív betegség (PD) Nem került elvégzésre/hiányzik	60 (35,3) 50 (29,4) 34 (20,0) 18 (10,6)	9 (10,7) 44 (52,4) 26 (31,0) 5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95%-os CI][c] p-érték[e]	68 (40,0) [32,58; 47,78] < 0,001	9 (10,7)[d] [5,02, 19,37]
CRR (CR, CRu), n (%) [95%-os CI][c] p-érték[e]	8 (4,7) [2,05; 9,06] 0,043	0 (0,0) [95,70, 100,00]
A válasz időtartama, medián[a] [95%-os CI] (hét)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3, 80,9]
Összesített túlélés **HR** [95%-os CI][c] Lograng-próba, p-érték	0,89 [0,62; 1,28] 0,520	

CI = konfidencia-intervallum; CRR = teljes válaszarány; CR = teljes válasz; CRu = nem megerősített teljes válasz (complete response, unconfirmed); DMC = Adatfigyelő Data Monitoring Committee; ITT = intent-to-treat; HR = hazard arány (hazárd ratio); KM = Kaplan-Meier MIPI = köpenysejtes lymphoma nemzetközi prognosztikai index (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index); NA = nem vonatkozik (not applicable); ORR = összesített válaszarány (overall response rate); PD = progresszív betegség (progressive disease); PFS = progressziómentes túlélés (progression-free survival); PR = részleges válasz (partial response); SCT = őssejt-transzplantáció (stem cell transplantation); SD: stabil betegség (stable disease); SE = standard hiba (standard error).
a A medián meghatározása a Kaplan-Meier módszeren alapul.
b A tartomány kiszámítása a median túlélési idő 95%-os konfidencia-intervalluma alapján történt.
c Az átlag és a medián a kizárt adatokra történt korrekció nélküli egyváltozós statisztikai jellemzők.
d A rétegzéshez alkalmazott változók közé tartozott a diagnózistól az első adag alkalmazásáig eltelt idő (< 3 év vagy ≥ 3 év), a korábbi utolsó, lymphoma elleni szisztémás terápia óta az első adag alkalmazásáig eltelt idő (< 6 hónap vagy ≥ 6 hónap), korábbi SCT (igen vagy nem) és kiindulási MIP (alacsony, közepes vagy kockázat).
e A szekvenciális próba olyan lograng-próbával kapott statisztikai adatok súlyozott átlagán alapul, amelyhez a mintaméret növekedése tekintetében végzett nem rétegzett lograng-próbát, valamint az elsődleges elemzés nem rétegzett lograng-próbáját használták fel. A súlyozott adatok a harmadik DMC ülés megtartásának időpontjában megfigyelt eseményeken és az elsődleges elemzés időpontjában a megfigyelt és a várt események közötti különbségeken alapulnak. A társuló szekvenciális HR és a vonatkozó 95%-os CI került bemutatásra.

Az MCL-002. vizsgálatban az ITT-populációban a 20 héten belül bekövetkező halálozás előfordulásának kétségtelen növekedését tapasztalták a lenalidomid-karon, ahol az előfordulás 22/170 (13%) volt, a kontroll-karral szemben, ahol az előfordulás 6/84 (7%) volt. Nagy tumorméretű betegeknél ugyanezek a számok a következőképpen alakultak: 16/81 (20%) és 2/28 (7%) lásd 4.4 pont).

Folliculáris lymphoma

AUGMENT - CC-5013-NHL-007
A rituximabbal kombinációban alkalmazott lenalidomid hatásosságát és biztonságosságát rituximab

plusz placebóval összehasonlítva relapszáló/refrakter iNHL-ben (többek között FL-ben) szenvedő betegeknél egy III. fázis, multicentrikus, randomizált, kettős vak, kontrollált vizsgálatban (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]) értékelték.

A vizsgálóorvos vagy kórházi patológus értékelése alapján hisztológiailag igazolt MZL-ben vagy 1., 2. vagy 3a fokú FL-ban (flow citometriával vagy hisztokémiailag CD20+) szenvedő, legalább 18 éves betegek közül összesen 358-at randomizáltak 1:1 arányban. A vizsgálati alanyokat korábban legalább egy szisztémás kemoterápiával, immunoterápiával vagy kemoimmunoterápiával kezelték.

Az ismétlődő 28 napos ciklusok első 21 napján napi egyszer 20 mg lenalidomidot alkalmaztak *per os* 12 cikluson keresztül vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig. A rituximab adagja az 1. ciklus minden hetén (1., 8., 15. és 22. nap) és a 2. ciklustól az 5. ciklusig minden 28 napos ciklus 1. napján 375 mg/m^2 volt. A rituximab összes dóziskalkulációja a betegek testfelülete (body surface area, BSA) alapján, tényleges testtömegük figyelmbe vételével került kiszámításra.

A demográfiai és betegséggel kapcsolatos kiindulási jellemzők a két kezelési csoportban hasonlóak voltak.

A vizsgálat elsődleges célkitűzése a rituximabbal kombinációban alkalmazott lenalidomid hatásosságának összehasonlítása volt rituximab plusz placebo kezeléssel relapszáló/refrakter FL-ben vagy 1., 2. vagy 3a fokú MZL-ben szenvedő vizsgálati alanyoknál. A hatásosság megállapításának alapja az elsődleges végpontként szolgáló PFS volt az IRC értékelése szerint a 2007-es Nemzetközi Munkacsoport (IWG) kritériumainak felhasználásával, de pozitronemissziós tomográfia (PET) nélkül.

A vizsgálat másodlagos célkitűzése a rituximabbal kombinációban alkalmazott lenalidomid biztonságosságának összehasonlítása volt a rituximab plusz placebo kezeléssel. További másodlagos célkitűzés volt a rituximabbal kombinációban alkalmazott lenalidomid hatásosságának összehasonlítása a rituximab plusz placebo kezeléssel az alábbi hatásossági paraméterek alapján: összesített válaszarány (ORR), CR arány és a válasz időtartama (DoR) az IWG 2007 alapján PET és OS nélkül.

A teljes populációból – az FL és MZL populációt is beleértve – származó eredmények azt mutatták, hogy 28,3 hónapos utánkövetési idő elteltével teljesült a vizsgálat elsődleges végpontja a PFS tekintetében: a hazárd arány (95%-os konfidencia-intervallum [CI]) 0,45 (0,33; 0,61) volt, a p-érték < 0,0001. A folliculáris lymphoma populációból származó hatásossági eredményeket a 14. táblázat mutatja be.

14. táblázat: A folliculáris lymphoma javallatban kapott hatásossági adatok összefoglalása – CC- 5013-NHL-007 vizsgálat

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid és Rituximab (N = 147)	Placebo és Rituximab (N = 148)
Progresszióméntes túlélés (PFS) (EMA adatkizárási szabályok)		
Medián PFS [a] (95%-os CI) (hónap)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95%-os CI]	0,40 (0,29; 0,55)[b]	
p-érték	< 0,0001[c]	
Objektíve válasz[d] (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI[f]	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)

Teljes válasz[d], n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI[f]	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Válasz időtartamad (medián) (hónap) 95%-os CI [a]	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Teljes túlélés[d,e] (OS)		
OS arány az ~~2~~5. évben n (%) 95% CI	126 (85,9) ~~139 (94,8)~~ (78,6; 90,9)~~(89,5; 97,5)~~	114 (77,0) ~~127 (85,8)~~ (68,9; 83,3)~~(78,5; 90,7)~~
HR [95%-os CI]	0,~~45~~ 49 (0,~~22~~28; 0,~~92~~85)[b]	
Utánkövetés		
Az utánkövetés medián időtartama (min., max.) (hónap)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

[a] A medián meghatározása a Kaplan-Meier módszeren alapul
[b] A hazárd arány és annak konfidenciaintervalluma a nem rétegzett Cox-féle arányos hazárd modell alapján került felbecslésre.
[c] Lograng-próbával meghatározott p-érték.
[d] A másodlagos és a feltáró végpontok nem α-kontrolláltak
[e] ~~28,6~~66,14 hónapos medián utánkövetési idő elteltével ~~11~~ 19 haláleset fordult elő az R2-karon és ~~24~~ 38 haláleset a kontroll-karon
[f] A binomiális eloszlás pontos konfidencia-intervalluma

Folliculáris lymphoma rituximabra refrakter betegeknél

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008
A vizsgálóorvos vagy kórházi patológus értékelése alapján hisztológiailag igazolt FL-ben (1., 2., 3a fokú vagy MZL) szenvedő, legalább 18 éves betegek közül összesen 232-t választottak be a kezdeti kezelési időszakba (12 lenalidomid plusz rituximab ciklus). Az indukciós kezelési időszak végére CR-t/CRu-t, PR-t vagy SD-t elérő betegeket a fenntartó kezelési időszakba való belépéshez randomizálták. Valamennyi vizsgálatba bevont betegnek korábban részesülnie kellett legalább egy szisztémás lymphoma ellenes kezelésben. Az NHL-007 vizsgálattal szemben az NHL-008 vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik rituximabra refrakterek voltak (nem volt válaszreakció vagy a rituximab-kezelés után 6 hónapon belül relapszus következett be) vagy akik rituximabra és kemoterápiára is refrakterek voltak.

Az indukciós kezelési szakasz alatt az ismételt 28 napos ciklusok 1-21. napjain 20 mg lenalidomidot alkalmaztak legfeljebb 12 cikluson keresztül vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig, illetve a beleegyezés visszavonásáig vagy a betegség progressziójáig. A rituximab adagja az 1. ciklus minden hetén (1., 8., 15. és 22. nap) és minden második 28 napos ciklus 1. napján (3., 5., 7., 9. és 11. ciklus) 375 mg/m^2 volt legfeljebb 12 cikluson keresztül. A rituximab összes számított dózisa a beteg testfelületén (body surface area, BSA) és tényleges testtömegén alapul.

A közzétett adatok az egykaros indukciós kezelési szakasz időközi elemzésén alapulnak.
A hatásossági megállapítások alapja az elsődleges végpontként alkalmazott, legjobb válasz alapján meghatározott ORR volt, az 1999-es Nemzetközi Munkacsoport módosított válaszkritériumainak (IWGRC) felhasználásával. A másodlagos célkitűzés az egyéb hatásossági paraméterek, mint a DoR értékelése volt.

15. táblázat: Az összesített hatásossági adatok összefoglalása (indukciós kezelési szakasz) – CC-5013-NHL-008 vizsgálat

	Összes alany				FL alanyok	
	Összesített N=187 [a]	Rituximabra refrakter: Igen N=77	Rituximabra refrakter: Nem N=110	Összesített N=148	Rituximabra refrakter: Igen N=60	Rituximabra refrakter: Nem N=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)

CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Reszponderek száma	**N=127**	**N=45**	**N=82**	**N=104**	**N=35**	**N=69**
≥ 6 hónap DoR-rel[b] rendelkező alanyok %-os aránya (95%-os 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)**
≥ 12 hónap DoR-rel rendelkező alanyok %-os aránya (95%-os 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 = konfidenciaintervallum; DOR = válasz időtartama; FL = folliculáris lymphoma
[a]Ebben a vizsgálatban az elsődleges elemzési populáció az értékelhető indukciós hatásossági populáció (induction efficacy evaluable, IEE)
[b]A válasz időtartamának meghatározása: a kezdeti választól (legalább PR) a betegségprogresszióig vagy a halál bekövetkeztéig eltelt idő (hónapok), amelyik hamarabb bekövetkezik.
[c]Kaplan–Meier módszerrel kapott statisztikai adatok. A 95%-os CI a Greenwood-féle képleten alapul.
Megjegyzés: Az elemzést csak azoknál az alanyoknál végezték el, akik PR-t vagy ennél jobb választ értek el az indukciós kezelés első dózisa után és a fenntartó időszakban kapott kezelés, illetve az indukciós időszakban kapott bármilyen további lymphoma ellenes kezelés előtt. A százalékos érték a reszponderek teljes számán alapul.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál termékspecifikus mentesítést ad a lenalidomidot tartalmazó referencia készítmény részére az érett B-sejtes neoplazmák kezelésére vonatkozóan (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lenalidomid egy aszimmetrikus szénatommal rendelkezik, ezért optikailag aktív S(-) és R(+) formákban fordul elő. A lenalidomidot racém keverék formájában állítják elő. A lenalidomid általában jobban oldódik szerves oldószerekben, de legjobban 0,1N-os HCl pufferben oldódik.

Felszívódás

A lenalidomid éhgyomri állapotban az egészséges önkéntesekben orális alkalmazás után gyorsan felszívódott, a maximális plazmakoncentrációt az adagolás után 0,5 és 2 óra között érte el. A maximális koncentráció (C_{max}) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az adag növelésével betegeknél és egészséges önkénteseknél egyaránt arányosan nő. Többszörös adag alkalmazása nem vezet a gyógyszer akkumulációjához. A plazmában a lenalidomid S, illetve R enantiomerjének egymáshoz viszonyított expozíciója hozzávetőlegesen 56%, illetve 44%.

Egészséges önkénteseknél magas zsír- és kalóriatartalmú étellel együtt adva csökkenti a felszívódás mértéke. A koncentráció-idő görbe alatti terület esetén (AUC) körülbelül 20%-os csökkenést, a plazma C_{max} esetén pedig 50%-os csökkenést tapasztaltak. Ugyanakkor a myeloma multiplex és myelodysplasiás szindrómák főbb regisztrációs vizsgálatokban, melyek során a lenalidomid biztonságosságát és hatásosságát igazolták, a táplálékbeviteltől függetlenül adták a gyógyszert. Ezért a lenalidomid bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is.

Populációs farmakokinetikai elemzések azt jelzik, hogy a lenalidomid orális felszívódási sebessége az MM-ben, MDS-ben és MCL-ban szenvedő betegek esetében hasonló.

Eloszlás

In vitro körülmények között a (^{14}C)-lenalidomid kis hányadban kötődött plazmafehérjékhez, melynek középértéke 23% volt myeloma multiplexes betegeknél és 29% egészséges önkénteseknél.

Napi 25 mg alkalmazását követően a lenalidomid megjelenik a humán spermában (kevesebb mint az

adag 0,01%-a), és egészséges alanyokban a gyógyszer abbahagyása után 3 nappal már nem mutatható ki (lásd 4.4 pont).

Biotranszformáció és elimináció

A humán *in vitro* anyagcsere-vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a lenalidomid metabolizmusa nem citokróm P450 enzimeken keresztül történik, ami arra utal, hogy a lenalidomid alkalmazása citokróm P450 enzimgátló gyógyszerekkel embernél valószínűleg nem vezet gyógyszerkölcsönhatás kialakulásához. In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a lenalidomid a CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1-, CYP3A- vagy UGT1A1-enzimekre nincs gátló hatással. Ezért nem valószínű, hogy a lenalidomid klinikailag lényeges gyógyszerkölcsönhatást okozna, amennyiben ezen enzimek szubsztrátjaival együtt alkalmazzák.

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a lenalidomid nem szubsztrátja a humán emlőrák-rezisztencia proteinnek (breast cancer resistance protein - BCRP), az MRP1, MRP2, illetve MRP3 multidrug-rezisztencia protein (MRP) transzportereknek, az OAT1 és OAT3 organikus anion transzportereknek (OAT), az 1B1 organikus anion transzporter polipeptidnek (OATP1B1), az OCT1 és OCT2 organikus kation transzportereknek (OCT), a MATE1 multidrug és toxin kilökő proteinnek (multidrug and toxin extrusion protein – MATE), valamint az OCTN1 és OCTN2 újfajta organikus kation transzporternek (organic cation transporters novel – OCTN).

In vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a lenalidomidnak nincs gátló hatása a humán epesó export pumpára (bile salt export pump - BSEP), a BCRP-re, az MRP2-re, az OAT1-re, az OAT3-ra, az OATP1B1-re, az OATP1B3-ra, illetve az OCT2-re.

A lenalidomid túlnyomó részben a vizelettel ürül ki. Egészséges egyénekben a vesén keresztüli kiürülés mértéke a teljes clearence 90%-a volt és a lenalidomid 4%-a ürült a széklettel.

A lenalidomid rosszul metabolizálódik, mivel az adag 82%-a változatlan formában választódik ki a vizeletben. A kiválasztott dózisnak a hidroxi-lenalidomid 4,59%-át, az N-acetil-lenalidomid pedig 1,83%-át teszi ki. A lenalidomid renalis clearance-e meghaladja a glomerularis filtrációs rátát, ezért aktív szekrécióval is ürül, legalábbis bizonyos mértékben.

Egészséges önkénteseknél 5-25 mg/nap dózisok mellett a felezési idő a plazmában körülbelül 3 óra, myeloma multiplexben, myelodysplasiás szindrómákban, illetve köpenysejtes lymphomában szenvedő betegeknél pedig 3 és 5 óra között változott.

Idősek

Kifejezetten a lenalidomid farmakokinetikájának idős betegeknél történő értékelésére nem végeztek klinikai vizsgálatokat. 39 és 85 éves kor közötti betegeket vontak be a populációs farmakokinetikai elemzésekbe, amelyek azt jelzik, hogy az életkor nincs hatással a lenalidomid clearance-ére (plazma-expozíció). Mivel a csökkent veseműködés valószínűsége idős betegeknél nagyobb, ezért óvatosan kell eljárni az adag kiválasztásánál, és a vesefunkció ellenőrzése javasolt.

Vesekárosodás

A lenalidomid farmakokinetikáját nem malignus állapotok miatt kialakult vesekárosodásban szenvedő alanyok esetében is vizsgálták. Ebben a vizsgálatban két módszert alkalmaztak a vesefunkció osztályozására: a 24 óra alatt mért vizelet kreatinin-clearance-et és a Cockcroft-Gault-képlet szerint becsült kreatinin-clearance-et. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a veseműködés csökkenésével (< 50 ml/min) a teljes lenalidomid-clearance arányosan csökken, ami a görbe alatti terület (AUC) arányos növekedését eredményezi. Az AUC hozzávetőleg 2,5-szeresére növekedett közepesen súlyos vesekárosodásban, 4-szeresére súlyos vesekárosodásban, illetve 5-szörösére végstádiumú vesebetegségben szenvedő alanyok esetében a normál veseműködésű alanyok, valamint az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő alanyok összevont csoportjához viszonyítva. Azoknál a betegeknél, akinél a kreatinin-clearance > 50 ml/perc volt, lenalidomid felezési ideje kb. 3,5 óráról több mint 9 órára nőtt a csökkent veseműködésű (kreatinin-clearance < 50 ml/perc) egyénekkel szemben. A vesekárosodás

azonban nem befolyásolta a lenalidomid orális felszívódását. Egészséges egyéneknél és vesekárosodásban szenvedő betegeknél a C_{max}-értéke hasonló volt. A gyógyszer körülbelül 30%-a kiürült egy egyszeri 4 órás dialízis-kezelés során. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél javasolt adagmódosítás a 4.2 pontban található.

Májkárosodás

A populációs farmakokinetikai elemzésekbe bevontak enyhe májkárosodásban szenvedő betegeket (~~N~~ n ~~=~~ 16, összbilirubinszint a normálérték felső határának > 1-≤ 1,5-szerese, illetve GOT(ASAT) > a normálérték felső határa), és az elemzések azt jelzik, hogy az enyhe májkárosodás nincs hatással a lenalidomid clearance-ére (plazma-expozíció). Közepesen súlyos vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok.

Egyéb intrinszik tényezők

Populációs farmakokinetikai elemzések azt jelzik, hogy a testtömeg (33-135 kg), a nem, a rassz, valamint a hematológiai malignitás típusa (MM, MDS vagy MCL) nem gyakorol klinikailag lényeges hatást a lenalidomid clearance-ére felnőtt betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Embriofoetális fejlődési vizsgálatot végeztek majmokon napi 0,5 mg/kg-tól legfeljebb 4 mg/kg-ig terjedő dózistartományba eső lenalidomid adagolásával. E vizsgálat eredményei azt mutatják, hogy a hatóanyagot vemhesség alatt kapó nőstény majmok utódaiban a lenalidomid külső malformációkat okozott, köztük anus imperforatust, valamint a felső és alsó végtagok fejlődési rendellenességeit (a végtagok görbülete, megrövidülése, alaki rendellenessége, malrotatiója és/vagy hiányzó végtagrészek, oligo- és/vagy polydactylia).

Különböző visceralis hatásokat (elszíneződés, vörös gócok különböző szervekben, kis színtelen terimék az atrioventricularis billentyű felett, kisméretű epehólyag, diaphragma malformatio) szintén megfigyeltek egyes foetusokban.

A lenalidomid akut toxicitási potenciállal rendelkezik. Rágcsálókban az orális alkalmazást követő minimális letális adag > 2000 mg/kg/nap. Patkányoknál 75, 150 és 300 mg/kg/nap adag 26 héten keresztüli ismételt orális alkalmazása mind a három adagban a kezeléssel kapcsolatos vesemedence-mineralizáció reverzíbilis növekedését okozta, főként nőstény állatoknál. Az a szint, ahol nem figyelhető meg mellékhatás (no observed adverse effect level, NOAEL) kevesebb mint napi 75 mg/kg-nak felelt meg, ami hozzávetőleg 25-ször nagyobb mint az AUC alapján számított humán napi expozíció. 4 és 6 mg/kg/nap adag legfeljebb 20 héten keresztül történő ismételt orális alkalmazása majmokban mortalitást és jelentős toxicitást okozott (jelentős súlyvesztést, a vörösvértestek, a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának csökkenését, több szervben vérzést, emésztőrendszeri gyulladást, nyirokcsomó- és csontvelő-atrófiát). 1 és 2 mg/kg/nap adag legfeljebb 1 éven keresztül történő ismételt orális alkalmazása majmokban a csontvelő sejtes állományának reverzíbilis változását, a myeloid/erythroid sejtek arányának enyhe csökkenését és thymus-atrofiát okozott. A fehérvérsejtek számának enyhe szuppresszióját mutatták ki 1 mg/kg/nap adag alkalmazása esetén, ami az AUC-értékek összehasonlítása alapján hozzávetőleg ugyanekkora humán adagnak felel meg.

In vitro (bakteriális mutáció, humán lymphocyta, egér lymphoma, aranyhörcsög embriósejt transzformáció) és in vivo (patkány micronucleus) mutagenitás vizsgálatok nem mutattak ki sem gén sem kromoszómális szinten a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatos hatásokat. A lenalidomiddal karcinogenetikai vizsgálatokat nem végeztek.

Korábban nyulakon végeztek fejlődési toxicitási vizsgálatokat. Ezekben a vizsgálatokban nyulaknál 3, 10 és 20 mg/kg/nap lenalidomidot alkalmaztak orálisan. 10 és 20 mg/kg/nap adag mellett, dózisfüggő mértékben, a tüdő középső lebenyének hiányát, 20 mg/kg/nap adag mellett a vesék rendellenes helyzetét figyelték meg. Habár ezeket a jelenségeket az anyára toxikus szintek mellett figyelték meg, lehetséges, hogy a hatás közvetlen. Napi 10 és 20 mg/kg-os adagnál a magzat lágyrész- és vázrendszeri elváltozásait is megfigyelték.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma

Mannit (E421)
Mikrokristályos cellulóz (E460)
Hidegen duzzadó kukoricakeményítő
Borkősav (E334)
Glicerin-dibehenát

Kapszulahéj

Lenalidomide Krka 2,5 mg-os kemény kapszula
Hipromellóz
Karragén (E407)
Kálium-klorid (E508)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Indigókármin (E132)
Jelölő festék:
- Sellak (E904)
- Fekete vas-oxid (E172)

Lenalidomide Krka 5 mg-os kemény kapszula
Hipromellóz
Karragén (E407)
Kálium-klorid (E508)
Titán-dioxid (E171)
Indigókármin (E132)
Jelölő festék:
- Sellak (E904)
- Fekete vas-oxid (E172)

Lenalidomide Krka 7,5 mg-os kemény kapszula
Hipromellóz
Karragén (E407)
Kálium-klorid (E508)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)
Jelölő festék:
- Sellak (E904)
- Povidon
- Titán-dioxid (E171)

Lenalidomide Krka 10 mg-os kemény kapszula
Hipromellóz
Karragén (E407)
Kálium-klorid (E508)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)

Indigókármin (E132)
Jelölő festék:
- Sellak (E904)
- Povidon
- Titán-dioxid (E171)

Lenalidomide Krka 15 mg-os kemény kapszula
Hipromellóz
Karragén (E407)
Kálium-klorid (E508)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)
Indigókármin (E132)
Jelölő festék:
- Sellak (E904)
- Fekete vas-oxid (E172)

Lenalidomide Krka 20 mg-os kemény kapszula
Hipromellóz
Karragén (E407)
Kálium-klorid (E508)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Indigo carmine (E132)
Indigókármin (E132)
Jelölő festék:
- Fekete vas-oxid (E172)

Lenalidomide Krka 25 mg-os kemény kapszula
Hipromellóz
Karragén (E407)
Kálium-klorid (E508)
Titán-dioxid (E171)
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)
Fekete vas-oxid (E172)
Jelölő festék:
- Sellak (E904)
- Povidon
- Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típuse és kiszerelése

Lehúzható, adagonként perforált (OPA/Al/PVC//PET/Al), naptári napokkal jelölt buborékcsomagolás:

7 × 1 or 21 × 1 kemény kapszula, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések, és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A kapszulákat nem szabad felnyitni vagy porrá törni. Ha a lenalidomid pora érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal alaposan le kell mosni a bőrt szappannal és vízzel. Amennyiben a lenalidomid nyálkahártyával érintkezik, alaposan le kell öblíteni vízzel.

Az egészségügyi szakembereknek és gondozóknak eldobható kesztyűt kell viselniük a buborékcsomagolás, illetve a kapszula kezelésekor.
Ezt követően a kesztyűt körültekintően kell levenni a bőrexpozíció elkerülése érdekében, majd lezárható műanyag polietilén zsákba kell helyezni és hulladékként kell kezelni a helyi előírásoknak megfelelően. Ezután pedig szappannal és vízzel alaposan kezet kell mosni. A várandós vagy vélhetően várandós nőknek tilos kezelniük a buborékcsomagolást vagy a kapszulát (lásd a 4.4 pontot).

Bármilyen fel nem használt gyógyszert, illetve hulladékanyagot vissza kell juttatni a gyógyszertárba biztonságos megsemmisítés céljából, a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Lenalidomide Krka 2,5 mg kemény kapszula
7 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/001
21 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/002

Lenalidomide Krka 5 mg kemény kapszula
7 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/003
21 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/004

Lenalidomide Krka 7,5 mg kemény kapszula
7 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/005
21 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/006

Lenalidomide Krka 10 mg kemény kapszula
7 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/007
21 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/008

Lenalidomide Krka 15 mg kemény kapszula
7 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/009
21 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/010

Lenalidomide Krka 20 mg kemény kapszula
7 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/011
21 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/012

Lenalidomide Krka 25 mg kemény kapszula
7 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/013
21 × 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/014

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. február 11.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK ~~AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN~~

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB ~~FELTÉTELEI~~ FELTÉTELEK ÉS ~~KÖVETELMÉNYEI~~KÖVETELMÉNYEK

D. ~~FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK~~ A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ~~AN~~ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK ~~AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN~~

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK~~I~~ ÉS KÖVETELMÉNYEK~~I~~

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. ~~FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK~~ A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ~~AN~~ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

1. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell a szabályozott fogalmazási rendszer részleteiről az illetékes nemzeti hatóságokkal, és nemzeti szinten be kell vezetnie egy ilyen programot a következők biztosítása érdekében:
   - A készítmény felírása (illetve, amennyiben ez szükséges, illetve a nemzeti hatósággal történt egyeztetés szerint a gyógyszer kiadása előtt) előtt minden egészségügyi szakembernek, aki várhatóan fel fogja írni (illetve ki fogja adni) a Lenalidomide Krka-t, meg kell kapnia a következőket tartalmazó orvosi információs csomagot:
     - oktatócsomag egészségügyi szakemberek számára,
     - oktatófüzet a betegek számára,
     - betegkártyák,
     - Alkalmazási előírás (SPC), betegtájékoztató és címkeszöveg.
2. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának terhességmegelőző programot (TMP) kell indítania minden tagállamban. A készítmény kereskedelmi forgalomba hozatala előtt a TMP részleteit egyeztetni kell minden tagállam illetékes nemzeti hatóságával.
3. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell minden tagállam illetékes nemzeti hatóságával az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás végleges szövegét és az orvosoknak szóló információs csomag tartalmát, valamint biztosítania kell, hogy az anyag tartalmazza az alább ismertetett főbb elemeket.
4. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamban meg kell állapodnia a betegkártya-rendszer bevezetéséről.

Kulcselemek, amelyeknek szerepelniük kell

<u>Oktatócsomag egészségügyi szakemberek számára</u>

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatócsomagnak a következő elemeket kell tartalmaznia:

- Rövid tájékoztató a lenalidomidról és annak engedélyezett terápiás javallatáról.
- Adagolás.
- A készítmény egyszerre a következő maximális kezelési időtartamra írható fel:
  - 4 hétre fogamzóképes nők esetén.
  - 12 hétre férfiak és nem fogamzóképes nők esetén.
- A magzati expozíció elkerülésének szükségessége a lenalidomid állatoknál okozott teratogén hatása, illetve a lenalidomid emberben várható teratogén hatása miatt
- A Lenalidomide Krka buborékcsomagolása és a kapszula kezelésére vonatkozó, egészségügyi szakembereknek és gondozóknak szóló útmutató.
- Az egészségügyi szakember kötelezettségei a Lenalidomide Krka felírásával kapcsolatban:
  - átfogó tanácsadással kell a betegeket ellátnia.
  - a betegnek képesnek kell lennie betartani a Lenalidomide Krka biztonságos alkalmazására vonatkozó előírásokat.
  - a betegek számára a megfelelő oktatófüzet és betegkártya átadásának szükségessége.
- <u>Az összes betegre érvényes biztonsági tanácsok:</u>
  - a felesleges gyógyszer megsemmisítése,
  - helyi előírások a kiadandó Lenalidomide Krka felírásáról
  - tumorfellángolási reakció kockázatának ismertetése,
  - az AML-vá történő progresszió ismertetése MDS-ben szenvedő betegek esetében, a klinikai vizsgálatokból származó előfordulási gyakorisági adatokat is beleértve
  - SPM kockázatának ismertetése.
- <u>A TMP leírása és a betegek nem és fogamzóképesség szerinti csoportosítása:</u>
  - TMP végrehajtásának algoritmusa,
  - a fogamzóképes nők meghatározása és az orvos feladatai bizonytalanság esetén.
- <u>Biztonságossági tanácsok fogamzóképes nők számára:</u>
  - a magzati expozíció elkerülésének szükségessége.
  - a Terhességmegelőzési Program ismertetése.
  - megfelelő fogamzásgátlás szükségessége (még amenorrhoea esetén is) és a megfelelő fogamzásgátlás meghatározása.
  - terhességi teszt:
    - tanácsadás a megfelelő tesztekről,

        - a kezelés megkezdése előtt,
        - a kezelés során, a fogamzásgátlás módja szerint,
        - a kezelés befejezése után.
    - terhesség gyanúja esetén a Lenalidomide Krka-kezelés abbahagyásának azonnali szükségessége.
    - terhesség gyanúja esetén a kezelőorvos értesítésének azonnali szükségessége.
- Biztonságossági tanácsok férfiak számára:
    - a magzati expozíció elkerülésének szükségessége,
    - amennyiben a szexuális partner terhes vagy fogamzóképes nő és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátló módszert, a gumióvszer használatának szükségessége (még akkor is, ha a férfinek vasectomiája volt):
        - a Lenalidomide Krka-kezelés során,
        - az utolsó adag után legalább 7 napig.
    - ha a Lenalidomide Krka szedése közben vagy röviddel a Lenalidomide Krka szedésének befejezése után partnere terhes lesz, akkor azonnal értesítenie kell kezelőorvosát.
- Előírások terhesség esetére:
    - arra vonatkozó utasítás, hogy nőbetegeknél terhesség gyanúja esetén azonnal abba kell hagyni a Lenalidomide Krka alkalmazását,
    - a beteg vizsgálatra és tanácsadásra történő beutalásának szükségessége a teratologiában szakképesítéssel vagy tapasztalattal rendelkező szakemberhez,
    - helyi elérhetőségek terhesség gyanújának bejelentésére,
    - terhességbejelentő űrlap.
- Ellenőrző lista az orvosoknak, hogy a betegek a kezelés megkezdésekor megfelelő tájékoztatásban részesüljenek a kezeléssel, a fogamzásgátlással és a nemükre és fogamzóképességükre vonatkozó terhességmegelőzéssel kapcsolatban.
- Mellékhatás-bejelentő űrlap.

Betegeknek szóló oktatófüzetek

A betegeknek szóló oktatófüzetekből háromféle típusút kell készíteni:

- Fogamzóképes nőbetegeknek szóló füzet.
- Nem fogamzóképes nőbetegeknek szóló füzet.
- Férfi betegeknek szóló füzet.

A betegekeknek szóló összes füzetnek tartalmaznia kell a következő elemeket:

- a lenalidomid teratogén hatású állatokban és várhatóan teratogén hatású emberben,
- a betegkártya ismertetése és szükségessége,
- a felesleges gyógyszer megsemmisítése,
- a lenalidomid kezelésére vonatkozó útmutatás betegek, gondozók és családtagok számára,

- nemzeti vagy más vonatkozó előírások a kiadandó Lenalidomide Krka felírásáról,
- a beteg nem adhatja át más személynek a Lenalidomide Krka-t,
- a beteg nem adhat vért a kezelés alatt (az adagolás megszakításának időszakait is beleértve), valamint a Lenalidomide Krka-kezelés abbahagyásától számítva még legalább 7 napig,
- a betegeknek bármilyen nemkívánatos eseményől értesíteniük kell orvosukat.

A következő információkat szintén bele kell foglalni az adott füzetbe:
Fogamzóképes nőbetegeknek szóló ismertető füzet:

- a magzati expozíció elkerülésének szükségessége,
- a TMP ismertetése,
- megfelelő fogamzásgátlás szükségessége és a megfelelő fogamzásgátlás meghatározása,
- terhességi tesztek elvégzésének rendje:
    - a kezelés megkezdése előtt,
    - a kezelés során legalább 4 hetente, kivéve igazolt tubasterilizáció esetén,
    - a kezelés befejezése után.
- terhesség gyanúja esetén a Lenalidomide Krka-kezelés abbahagyásának azonnali szükségessége,
- terhesség gyanúja esetén a kezelőorvos azonnali értesítésének szükségessége.

Férfi betegeknek szóló ismertető füzet:

- a magzati expozíció elkerülésének szükségessége,
- amennyiben a szexuális partner terhes vagy olyan fogamzóképes nő, aki nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást, a gumióvszer használatának szükségessége (még akkor is, ha a férfinek vasectomiája volt):
    - a Lenalidomide Krka-kezelés során,
    - az utolsó adag után legalább 7 napig.
- ha partnere terhes lesz, akkor azonnal értesítenie kell kezelőorvosát,
- nem adományozhat ondót vagy spermát a kezelés alatt (az adagolás megszakításának időszakait is beleértve), valamint a Lenalidomide Krka-kezelés abbahagyásától számítva még legalább 7 napig.

Betegkártya

A betegkártyának a következő elemeket kell tartalmaznia:

- megfelelő tanácsadás megtörténtének igazolása,
- a fogamzóképességi státusz dokumentálása,
- a terhességei tesztek dátuma és eredménye.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 2,5 mg kemény kapszula
lenalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg lenalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként (lenalidomid-hidroklorid-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

7 x 1 kemény kapszula
21 x 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás~~Használat~~ előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos veleszületett rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás alatt!
Be kell tartania a Lenalidomide Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

7 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/001
21 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓLA GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lenalidomide Krka 2,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 2,5 mg kapszula

lenalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. Behajlítani és leszakítani
2. Lehúzni

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 5 mg kemény kapszula

lenalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg lenalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként (lenalidomid-hidroklorid-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

7 x 1 kemény kapszula
21 x 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás~~Használat~~ előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos veleszületett rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás alatt!
Be kell tartania a Lenalidomide Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

7 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/003
21 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL~~A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE~~

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lenalidomide Krka 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 5 mg kapszula

lenalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. Behajlítani és leszakítani
2. Lehúzni

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 7,5 mg kemény kapszula

lenalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

7,5 mg lenalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként (lenalidomid-hidroklorid-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

7 x 1 kemény kapszula
21 x 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás~~Használat~~ előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos veleszületett rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás alatt!
Be kell tartania a Lenalidomide Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

7 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/005
21 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL~~A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE~~

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lenalidomide Krka 7,5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 7,5 mg kapszula

lenalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. Behajlítani és leszakítani
2. Lehúzni

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 10 mg kemény kapszula

lenalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg lenalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként (lenalidomid-hidroklorid-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

7 x 1 kemény kapszula
21 x 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás~~Használat~~ előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos veleszületett rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás alatt!
Be kell tartania a Lenalidomide Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

7 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/007
21 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓLA GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lenalidomide Krka 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 10 mg kapszula

lenalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. Behajlítani és leszakítani
2. Lehúzni

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 15 mg kemény kapszula

lenalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

15 mg lenalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként (lenalidomid-hidroklorid-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

7 x 1 kemény kapszula
21 x 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás~~Használat~~ előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos veleszületett rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás alatt!
Be kell tartania a Lenalidomide Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

7 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/009
21 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL~~A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE~~

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lenalidomide Krka 15 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 15 mg kapszula

lenalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. Behajlítani és leszakítani
2. Lehúzni

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 20 mg kemény kapszula

lenalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg lenalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként (lenalidomid-hidroklorid-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

7 x 1 kemény kapszula
21 x 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás~~Használat~~ előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos veleszületett rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás alatt!
Be kell tartania a Lenalidomide Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

7 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/011
21 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL~~A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE~~

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lenalidomide Krka 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 20 mg kapszula

lenalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. Behajlítani és leszakítani
2. Lehúzni

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 25 mg kemény kapszula

lenalidomid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg lenalidomidot tartalmaz kemény kapszulánként (lenalidomid-hidroklorid-monohidrát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

kemény kapszula

7 x 1 kemény kapszula
21 x 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás~~Használat~~ előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

FIGYELMEZTETÉS: Súlyos veleszületett rendellenesség kockázata. Ne alkalmazza terhesség vagy szoptatás alatt!
Be kell tartania a Lenalidomide Terhességmegelőzési Programot.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

7 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/013
21 x 1 kemény kapszula: EU/1/20/1519/014

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL~~A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE~~

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lenalidomide Krka 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lenalidomide Krka 25 mg kapszula

lenalidomid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. Behajlítani és leszakítani
2. Lehúzni

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Lenalidomide Krka 2,5 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 5 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 7,5 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 10 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 15 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 20 mg kemény kapszula
Lenalidomide Krka 25 mg kemény kapszula
lenalidomid

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma
1. Milyen típusú gyógyszer a Lenalidomide Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lenalidomide Krka szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lenalidomide Krka-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lenalidomide Krka-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lenalidomide Krka és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Lenalidomide Krka?
A Lenalidomide Krka a „lenalidomid” nevű hatóanyagot tartalmazza. Ez a gyógyszer az immunrendszer működésére ható gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Lenalidomide Krka?
A Lenalidomide Krka-t felnőttek esetében:
- mielóma multiplex
- mielodiszpláziás szindrómák
- köpenysejtes limfóma
- follikuláris limfóma

kezelésére alkalmazzák.

Mielóma multiplex
A mielóma multiplex a rák egy típusa, amely a fehérvérsejtek egy bizonyos fajtáját, az úgynevezett plazmasejteket érinti. Ezek a sejtek felhalmozódnak a csontvelőben, és szabályozatlanul osztódnak. Ez károsíthatja a csontokat és a vesét.

A mielóma multiplex általában gyógyíthatatlan. A panaszokat és tüneteket azonban egy időre nagymértékben mérsékelni lehet vagy meg lehet szüntetni. Ezt nevezzük „remissziónak”.

<u>Újonnan diagnosztizált mielóma multiplex – olyan betegeknél, akik csontvelő-átültetésen (transzplantáción) estek át</u>
Ebben a javallatban a Lenalidomide Krka-t a transzplantáció után megfelelő felépülést követően, önmagában, fenntartó kezelésre alkalmazzák.

Újonnan diagnosztizált mielóma multiplex – olyan betegeknél, akiknél nem lehet csontvelő-transzplantációt végezni
A Lenalidomide Krka-t más gyógyszerekkel együtt alkalmazzák. Ezek közé a következők tartozhatnak:
- a „bortezomib” nevű kemoterápiás gyógyszer
- a „dexametazon” nevű gyulladásgátló gyógyszer
- a „melfalán” nevű kemoterápiás gyógyszer és
- a „prednizon” nevű immunszupresszív gyógyszer

Ezeket az egyéb gyógyszereket a kezelés elején fogja szedni, majd a továbbiakban önmagában fogja szedni a Lenalidomide Krka-t.

Ha Ön 75 éves vagy idősebb, vagy közepesen súlyos vesebetegségben szenved, kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát, mielőtt a kezelést megkezdené.

Mielóma multiplex – olyan betegek, akik korábban már részesültek kezelésben
A Lenalidomide Krka-t a „dexametazon” nevű gyulladásgátló gyógyszerrel együtt kell alkalmazni.

A Lenalidomide Krka megállíthatja a mielóma multiplex okozta panaszok és tünetek rosszabbodását. Kimutatták azt is, hogy késlelteti a mielóma multiplex kezelés utáni visszatérését.

Mielodiszpláziás szindrómák (MDS)
Az MDS számos különböző vér- és csontvelőbetegség gyűjtőneve. A vérsejtek kórossá válnak, és nem működnek megfelelően. A betegek egy sor különböző panaszt és tünetet, köztük alacsony vörösvértestszámot (vérszegénység) tapasztalhatnak, vérátömlesztésre szorulhatnak, és fokozott lehet a fertőzések kockázata.

A Lenalidomide Krka-t olyan felnőtt betegeknél alkalmazzák önmagában, akiknél MDS-t diagnosztizáltak, amennyiben a következők mindegyike vonatkozik rájuk:
- rendszeresen vérátömlesztésre van szüksége ahhoz, hogy vörösvértestszámát rendezni tudják („transzfúzió-dependens anémia”)
- a csontvelő sejtekben Önnél egy bizonyos „izolált 5q deléció típusú citogenetikai elváltozásnak” nevezett kórállapot áll fenn. Ez azt jelenti, hogy szervezete nem képes elegendő egészséges vérsejtet termelni
- korábban egyéb kezelési eljárásokat alkalmaztak, melyek nem voltak megfelelőek vagy hatásuk nem volt elég jó.

A Lenalidomide Krka a szervezet által termelt kóros sejtek számának csökkentésével emelheti az egészséges vörösvértestek számát:
- ezzel csökkenthető a szükséges vérátömlesztések száma. Lehetséges, hogy egyáltalán nem lesz szükség vérátömlesztésre.

Köpenysejtes limfóma (MCL)
Az MCL a az immunrendszer (a nyirokszövet része) daganatos megbetegedése. A „B-limfocita” vagy „B-sejt” nevű fehérvérsejt-típust érinti. Az MCL olyan betegség, melynek során a B-sejtek szabályozatlanul szaporodnak és felhalmozódnak a nyirokszövetben, a csontvelőben, illetve a vérben.

A Lenalidomide Krka-t önmagában alkalmazzák olyan felnőtt betegek kezelésére, akiket korábban már kezeltek más gyógyszerekkel.

Follikuláris limfóma (FL)
Az FL egy olyan lassan növekvő daganat, amely a B-limfocitákat érinti. Ez olyan fehérvérsejt-típus, amely segít a szervezetnek a fertőzések elleni küzdelemben. FL-ben szenvedő betegeknél a vérben, a csontvelőben, a nyirokcsomókban és a lépben túl sok B-limfocita szaporodhat fel.

Korábban már kezelt follikuláris limfómában szenvedő felnőtt betegeknek a Lenalidomide Krka-t egy másik gyógyszerrel, az úgynevezett rituximabbal együtt kell szedniük.

Hogyan hat a Lenalidomide Krka?
A Lenalidomide Krka a szervezet immunrendszerére gyakorol hatást, és közvetlenül a rákot támadja meg. Többféle módon fejti ki hatását:
- a rákos sejtek fejlődésének leállításával
- az erek daganatba való benövésének leállításával
- az immunrendszer egy részének serkentésével, hogy az megtámadja a rákos sejteket.

2. Tudnivalók a Lenalidomide Krka szedése előtt

Mielőtt megkezdené a Lenalidomide Krka-kezelést, feltétlenül el kell olvasnia a Lenalidomide Krka-val együtt szedendő össszes gyógyszer betegtájékoztatóját.

Ne szedje a Lenalidomide Krka-t:
- ha Ön terhes, azt gondolja, hogy esetleg terhes lehet, vagy terhességet tervez, **mivel a Lenalidomide Krka várhatóan ártalmas a meg nem született gyermek számára** (lásd 2. pont, „Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás – tájékoztató nők és férfiak számára).
- a teherbe eshet, kivéve, ha minden szükséges intézkedést megtesz a teherbe esés elkerülésére (lásd 2. pont, „Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás – információk nők és férfiak számára"). Ha teherbe eshet, orvosa minden újabb adag felírásakor feljegyzi, hogy Ön minden szükséges óvintézkedést megtett, és erről Önnek is ad egy igazolást.
- ha allergiás a lenalidomidra vagy a gyógyszer 6. pontban felsorolt egyéb összetevőjére. Ha úgy gondolja allergiás lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát.

Ha ezek közül bármelyik pont érvényes Önre, ne szedje a Lenalidomide Krka-t. Ha nem biztos benne, akkor beszéljen kezelőorvosával.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A Lenalidomide Krka szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:
- régebben vérrögképződés fordult elő Önnél – fokozott lehet a kezelés alatt a vérrögök kialakulásának kockázata a vénákban és az artériákban
- fertőzés bármilyen tünete áll fenn, például köhögés vagy láz
- jelenleg fennáll vagy korábban bármikor fennállt Önnél vírusfertőzés, különösen hepatitisz B fertőzés, övsömör, HIV-fertőzés. Ha nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával. A Lenalidomide Krka-kezelés a vírust hordozó betegeknél újra aktivizálhatja a vírust. Ez a fertőzés kiújulását eredményezi. Kezelőorvosának ellenőriznie kell, hogy volt-e Önnek korábban hepatitisz B fertőzése
- veseproblémái vannak – kezelőorvosa módosíthatja az Ön Lenalidomide Krka adagját
- ha szívrohama volt, valaha véralvadékot találtak az ereiben vagy amennyiben dohányzik, magas a vérnyomása vagy magas a koleszterinszintje
- talidomid (egy másik gyógyszer, amelyet mielóma multiplex kezelésére alkalmaznak) szedése során allergiás reakciók léptek fel, például bőrkiütés, viszketés, duzzanat, szédülés vagy légzési nehézség;
- korábban a következő tünetek bármelyikének kombinációját tapasztalta: nagy kiterjedésű bőrkiütések, bőrpír, magas testhőmérséklet, influenzaszerű tünetek, emelkedett májenzimszintek, kóros vérképeltérések (eozinofília), megnagyobbodott nyirokcsomók – ezek egy súlyos bőrreakció, az ún. eozinofil fehérvérsejtek számának emelkedésével és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, más néven DRESS vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma tünetei (lásd még 4. pont: „Lehetséges mellékhatások").

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek a kezelés megkezdése előtt.

Azonnal számoljon be orvosának vagy a kezelését végző egészségügyi szakembernek, ha bármikor a kezelés alatt vagy azután a következőket tapasztalja:

- homályos látás, látásvesztés vagy kettős látás, beszédnehezítettség, a kar vagy a láb gyengesége, a járásában bekövetkező változás vagy egyensúlyproblémák, hosszan tartó zsibbadás, csökkent érzékelés vagy érzéskiesés, emlékezetkiesés vagy zavartság. Ezek bármelyike tünete lehet a súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű, progresszív multifokális enkefalopátiának (PML) nevezett agyi betegségnek. Amennyiben a fenti tünetek fennálltak Önnél a Lenalidomide Krka-kezelés előtt, a tünetekkel kapcsolatos bármilyen változásról számoljon be orvosának.
- légszomj, fáradtság, szédülés, mellkasi fájdalom, gyorsabb szívverés, illetve a láb vagy a boka duzzanata. Ezek a pulmonális hipertóniának nevezett súlyos betegség tünetei lehetnek (lásd 4. pont).

Vizsgálatok és ellenőrzések
A Lenalidomide Krka-kezelés előtt és alatt Önnél rendszeresen vérvizsgálatot fognak végezni. Erre azért van szükség, mert a Lenalidomide Krka hatására csökkenhet a fertőzések ellen védő (fehérvérsejtek) és a véralvadást elősegítő (vérlemezkék) vérsejtek száma. Orvosa Önt vérvizsgálatra fogja küldeni:
- a kezelés előtt
- a kezelés első 8 hete során minden héten
- és ezután minden hónapban legalább egyszer.

A lenalidomid-kezelés előtt és alatt vizsgálhatják Önnél a szív- és tüdőproblémára utaló jeleket.
MDS-ben szenvedő, Lenalidomide Krka-t szedő betegek.

<u>MSD-ben szenvedő, Lenalidomide Krka-t szedő betegek</u>
Ha MDS-ben szenved, akkor Önnél nagyobb a valószínűsége egy előrehaladottabb kórállapot, az úgynevezett akut mieloid leukémia (AML) kialakulásának. Ráadásul nem ismert, hogy a Lenalidomide Krka hogyan befolyásolja az AML kialakulásának esélyét. Kezelőorvosa ezért vizsgálatokat végeztethet, amelyekkel ellenőrzi azokat a jeleket, amelyek alapján jobban előrejelezhető az AML kialakulásának valószínűsége a Lenalidomide Krka-val végzett kezelés során.

<u>MCL-ben szenvedő, Lenalidomide Krka-t szedő betegek</u>
Kezelőorvosa azt fogja kérni Öntől, hogy menjen vérvizsgálatra:
- a kezelés megkezdése előtt
- a kezelés első 8 hete során (2. ciklus) minden héten
- ezután a 3. és 4. ciklusban 2 hetente (lásd 3. pont: Kezelési ciklus)
- ezután minden ciklus elején és
- minden hónapban legalább egyszer.

<u>FL-ben szenvedő, Lenalidomide Krka-t szedő betegek</u>
Kezelőorvosa azt fogja kérni Öntől, hogy menjen vérvizsgálatra:
- a kezelés megkezdése előtt,
- a kezelés első 3 hete során (1. ciklus) minden héten
- ezután a 2-4. ciklusban 2 hetente (további információért lásd 3. pont: Kezelési ciklus)
- Ezt követően az egyes ciklusok elején fog rá sor kerülni, valamint minden hónapban legalább egyszer.

Kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy összességében nagy mennyiségű daganatszövet található-e a szervezetében, a csontvelőt is beleértve. Ez egy olyan állapot kialakulásához vezethet, amikor a daganatok szétesnek és a vérben lévő vegyi anyagok szintjét a megszokottól eltérőre változtatják, ami veseelégtelenséghez vezethet (ezt a kórállapotot „tumorlízis-szindrómának” nevezik).

Kezelőorvosa ellenőrizheti Önnél a bőrelváltozások, például vörös foltok vagy kiütések megjelenését.

Kezelőorvosa módosíthatja a Lenalidomide Krka adagját vagy leállíthatja a kezelést, ha a vérvizsgálat eredménye vagy az Ön általános egészségi állapota azt indokolja. Ha Önt újonnan diagnosztizálták, akkor kezelőrovosa az életkora és az Önnél már eleve fennálló egyéb betegségek alapján is értékelheti a kezelést.

Véradás
Ön nem adhat vért a kezelés során, illetve annak befejezése után legalább 7 napig.

Gyermekek és serdülők
A Lenalidomide Krka alkalmazása nem javasolt gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében.

Idősek és vesebetegek
Ha Ön 75 éves vagy idősebb, vagy közepes-súlyos fokú veseproblémái vannak, kezelőorvosa gondosan ellenőrizni fogja az Ön állapotát a kezelés megkezdése előtt.

Egyéb gyógyszerek és a Lenalidomide Krka
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy ápolóját a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Lenalidomide Krka befolyásolhatja egyes gyógyszerek hatásmódját, bizonyos gyógyszerek pedig a Lenalidomide Krka hatásmódját befolyásolhatják.

Különösen fontos, hogy szóljon kezelőorvosának vagy az ápolójának, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:
- bizonyos gyógyszerek, melyekkel a terhességet előzik meg, például a szájon át szedhető fogamzásgátlók, mivel megszűnhet a hatásuk
- bizonyos szívproblémák kezelésére szolgáló gyógyszerek - például a digoxin
- bizonyos véralvadásgátló gyógyszerek - például a warfarin.

Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás – tájékoztató nők és férfiak számára

Terhesség
Lenalidomide Krka-t szedő nők esetében
- A Lenalidomide Krka szedése tilos a terhesség alatt, mert az várhatóan káros a meg nem született gyermekre.
- A Lenalidomide Krka szedése alatt tilos teherbe esnie. Ezért ha Ön fogamzóképes nő, akkor hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia (lásd: „Fogamzásgátlás”).
- Amennyiben teherbe esik a Lenalidomide Krka-kezelés alatt, a kezelést haladéktalanul meg kell szakítania, és értesítenie kell kezelőorvosát.

Lenalidomide Krka-t szedő férfiak esetében
- Ha partnere teherbe esik azalatt, amíg Ön Lenalidomide Krka-t szed, haladéktalanul értesítse kezelőorvosát. Partnerének ajánlatos orvoshoz fordulnia.
- Önnek is hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia (lásd: „Fogamzásgátlás”).

Szoptatás
A Lenalidomide Krka szedése alatt tilos szoptatnia, mivel nem ismert, hogy a Lenalidomide Krka átjut-e az anyatejbe.

Fogamzásgátlás
A Lenalidomide Krka-t szedő nők
A kezelés megkezdése előtt kérdezze meg kezelőorvosát arról, hogy Ön teherbe eshet-e, még abban az esetben is, ha Ön úgy gondolja, hogy ez valószínűtlen.

Ha Ön teherbe eshet:
- Orvosi felügyelet mellett terhességi tesztet kell végeznie (minden kezelés előtt, a kezelés során legalább 4 hetente, és legalább 4 héttel a kezelés befejezése után), kivéve abban az esetben, ha igazolták, hogy a petevezeték műtétileg le lett kötve és a petesejtek nem juthatnak el a méhbe (petevezeték-lekötés)

ÉS
- hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés előtt legalább 4 hétig, a kezelés során és azt követően legalább 4 héten keresztül. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja a megfelelő fogamzásgátló módszerekről.

A Lenalidomide Krka-t szedő férfiak
A Lenalidomide Krka bejut az ondóba. Ha az Ön nőpartnere terhes vagy fogamzóképes, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátló módszereket, akkor Önnek óvszert kell használnia a kezelés ideje alatt, valamint a kezelés befejeződése után legalább 7 napig, még akkor is, ha vazektómián esett át. Ön nem adhat ondót vagy spermát a kezelés során, illetve annak befejezése után legalább 7 napig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Lenalidomide Krka bevétele után ne vezessen gépjárművet vagy ne végezzen munkát gépekkel, ha szédül, fáradt, álmos, forgó jellegű szédülése (vertigó) van, vagy homályos látást tapasztal.

3. Hogyan kell szedni a Lenalidomide Krka-t

A Lenalidomide Krka-t mielóma multiplex, MDS, MCL vagy FL kezelésében járatos orvosnak kell felírnia.
- Mielóma multiplex kezelésére történő alkalmazásakor olyan betegeknél, akiknél nem lehet csontvelő-átültetést végezni, vagy korábban már kaptak másféle kezelést, a Lenalidomide Krka-t más gyógyszerekkel együtt kell szedni (lásd 1. pont: „Milyen betegségek kezelésére alkalmazható a Lenalidomide Krka?”)
- Mielóma multiplex kezelésére történő alkalmazásakor csontvelő-transztplantáción átesett betegeknél, illetve MDS vagy MCL kezelésére történő alkalmazásakor a Lenalidomide Krka-t önmagában kell szedni.
- Follikuláris limfóma kezelésére történő alkalmazáskor a Lenalidomide Krka-t a rituximab nevű gyógyszerrel együtt kell szedni.

A Lenalidomide Krka-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszertaz adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha a Lenalidomide Krka-t más gyógyszerekkel együtt szedi, akkor az alkalmazásukra és a hatásaikra vonatkozó további információkat illetően olvassa el ezen gyógyszerek betegtájékoztatóit.

Kezelési ciklus
A Lenalidomide Krka t 3 hetes időszakok (21 nap) bizonyos napjain kell bevenni.
- Az egyes 21 napos időszakokat egy „kezelési ciklusnak” nevezzük.
- A ciklus napjától függően egy vagy több gyógyszert fog bevenni. Bizonyos napokon azonban egyik gyógyszert sem kell bevennie.
- Az egyes 21 napos ciklusok befejezése után az elkövetkezendő 21 napban új „ciklust" kell kezdenie.

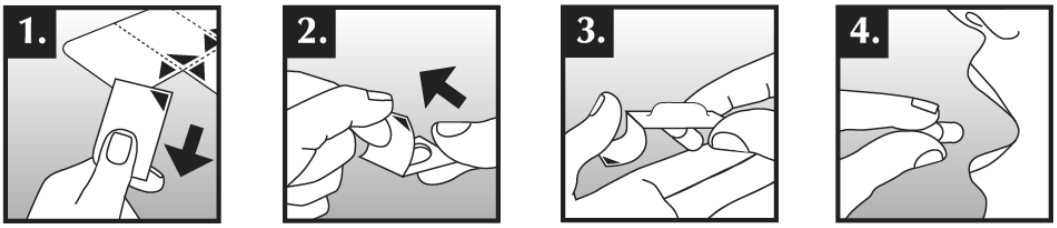
VAGY
A Lenalidomide Krka-t és a Lenalidomide Krka-val együtt alkalmazott gyógyszereket 4 hetes időszakok (28 nap) bizonyos napjain kell bevenni.
- Az egyes 28 napos időszakokat egy „kezelési ciklusnak” nevezzük.
- A ciklus napjától függően egy vagy több gyógyszert fog bevenni. Bizonyos napokon azonban egyik gyógyszert sem kell bevennie.
- Minden egyes 28 napos ciklus befejezése után az elkövetkezendő 28 napban új „ciklust" kell kezdenie.

Mennyi Lenalidomide Krka-t kell szedni?
A kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy:
- mennyi Lenalidomide Krka-t kell szednie
- az egyéb gyógyszerekből mennyit kell (ha kell egyáltalán) bevennie a Lenalidomide Krka-val együtt
- a kezelési ciklus mely napjain kell bevenni az egyes gyógyszereket.

Hogyan és mikor kell bevenni a Lenalidomide Krka-t?

- A kapszulákat egészben, lehetőleg vízzel kell lenyelnie.
- Ne törje össze, ne nyissa fel, vagy ne rágja meg a kapszulákat! Ha a sérült Lenalidomide Krka kapszulából származó por érintkezésbe kerül a bőrrel, azonnal alaposan le kell mosni szappannal és vízzel.
- Az egészségügyi szakembereknek, gondozóknak és családtagoknak eldobható kesztyűt kell viselniük a buborékcsomagolás, illetve a kapszula kezelésekor. Ezt követően a kesztyűt körültekintően kell levenni a bőrexpozíció elkerülése érdekében, majd lezárható műanyag polietilén zsákba kell helyezni és hulladékként kell kezelni a helyi előírásoknak megfelelően. Ezután pedig szappannal és vízzel alaposan kezet kell mosni. A várandós vagy vélhetően várandós nőknek tilos kezelniük a buborékcsomagolást vagy a kapszulát.
- A kapszulákat étellel együtt vagy anélkül is beveheti.
- A Lenalidomide Krka-t a beütemezett napokon, hozzávetőleg ugyanabban az időpontban kell bevenni.

A gyógyszer szedése
A kapszula buborékcsomagolásból történő eltávolításához:
1. Fogja meg a buborékcsomagolást a szélénél és a perforáció mentén, kíméletesen letépve válasszon külön egy buborékcellát a buborékcsomagolásról.
2. A szélét felemelve húzza le teljesen a fóliát
3. Fordítsa ki a kapszulát a tenyerére.
4. A kapszulát egészben, lehetőség szerint vízzel vegye be.



A Lenalidomide Krka kezelés ideje
A Lenalidomide Krka-kezelés ciklusokban történik, az egyes ciklusok időtartama 21 vagy 28 nap (lásd feljebb, „Kezelési ciklus”). A kezelési ciklusokat mindaddig folytatnia kell, amíg kezelőorvosa el nem rendeli a kezelés leállítását

Ha az előírtnál több Lenalidomide Krka-t vett be
Ha ez előírtnál több Lenalidomide Krka-t vett be, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette bevenni a Lenalidomide Krka-t
Ha elfelejtette bevenni a Lenalidomide Krka-t a szokott időben és:
- kevesebb mint 12 óra telt el azóta: azonnal vegye be a kapszulát.
- több mint 12 óra telt el azóta: ne vegye be a kapszulát. A következő napon a megszokott időben vegye be a következő kapszulát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

Hagyja abba a Lenalidomide Krka szedését, és haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja – Önnek sürgős orvosi ellátásra lehet szüksége:

- Csalánkiütés, bőrkiütés, a szem, száj vagy arc duzzanata, légszomj vagy bőrviszketés, amelyek az angioödéma vagy anafilaxiás reakció nevű súlyos allergiás reakciók tünetei lehetnek.
- Súlyos allergiás reakció, ami kezdődhet körülírt területen jelentkező bőrkiütéssel, majd továbbterjedhet az egész testre, a bőr kiterjedt leválását okozva (Stevens-Johnson-szindróma és/vagy toxikus epidermális nekrolízis).
- Nagy kiterjedésű bőrkiütések, magas testhőmérséklet, emelkedett májenzimszintek, kóros vérkép (eozinofília), nyirokcsomó-megnagyobbodás és más szervek érintettsége (eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció, más néven DRESS vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma). Lásd még 2. pont.

Azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- Láz, hidegrázás, torokgyulladás, köhögés, fekély a szájban vagy fertőzés (beleértve a véráramban kialakuló fertőzést is [szepszis])
- Sérülés nélküli vérzés vagy véraláfutás
- Mellkasi fájdalom vagy lábfájdalom
- Légzési nehézség
- Csontfájdalom, izomgyengeség, zavartság vagy fáradtság, amelyek a vér magas kalciumszintjének következményei lehetnek.

A Lenalidomide Krka csökkentheti a fertőzésektől védő fehérvérsejtek, valamint a véralvadást segítő vérsejtek (vérlemezkék) számát, ami vérzési rendellenességekhez, például orrvérzéshez és véraláfutásokhoz vezethet.
A Lenalidomide Krka vérrögképződést (trombózist) is okozhat a vénákban.

Egyéb mellékhatások
Fontos figyelembe venni, hogy néhány betegnél kialakulhatnak egyéb típusú daganatos betegségek, és ennek kockázatát a Lenalidomide Krka-kezelés növelheti. Emiatt kezelőorvosának alaposan értékelnie kell az előny és kockázat viszonyát, amikor Lenalidomide Krka-t ír fel Önnek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 betegnél fordulnak elő):

- a vörösvértestek számának csökkenése, ami fáradtsággal és gyengeséggel járó vérszegénységet okozhat
- bőrkiütések, viszketés
- izomgörcsök, izomgyengeség, izomfájdalom, csontfájdalom, ízületi fájdalom, hátfájás, végtagfájdalom
- egész testre, köztük a karokra és lábakra is kiterjedő duzzanatok
- gyengeség, fáradtság
- láz és influenzaszerű tünetek, például láz, izomfájdalom, fejfájás, fülfájás, köhögés és hidegrázás
- zsibbadás, bizsergő, illetve égő érzés a bőrön, kéz, illetve lábfájdalom, szédülés, remegés
- étvágycsökkenés, az ízérzésben bekövetkező változások
- a fájdalomnak, a tumor méretének és a tumor körüli pirosságnak a fokozódása
- testtömegcsökkenés
- székrekedés, hasmenés, hányinger, hányás, hasi fájdalom, gyomorégés
- a vér alacsony kálium-, kalcium- és/vagy nátriumszintje
- a normálisnál alacsonyabb pajzsmirigyműködés
- lábfájás (ami a trombózis egyik tünete lehet), mellkasi fájdalom, illetve légszomj (amit a tüdőben található véralvadékok, az úgynevezett tüdőembólia okozhat)
- bármilyen fertőzés, beleértve az orr körüli melléküregek fertőzését, a tüdő és a felső légutak fertőzését
- légszomj
- homályos látás

- a szemlencse felhősödése (szürkehályog)
- veseproblémák, például nem megfelelő veseműködés, vagy a normális veseműködés fenntartásának képtelensége
- kóros májfunkciós vizsgálati eredmények
- emelkedett májfunkciós vizsgálati eredmények
- a vérben található egyik fehérje szintjében bekövetkező változás, amely a verőerek duzzanatát okozhatja (vaszkulitisz)
- a vércukorszint megemelkedése (cukorbetegség)
- a vércukorszint csökkenése
- fejfájás
- orrvérzés
- száraz bőr
- depresszió, hangulatváltozás, alvásproblémák
- köhögés
- vérnyomáscsökkenés
- bizonytalan, kellemetlen testi érzés, rossz közérzet
- fájdalmas, gyulladt száj, szájszárazság
- kiszáradás.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő):
- a vörösvértestek pusztulása (hemolítikus anémia)
- bizonyos típusú bőrdaganatok
- íny-, gyomor-, illetve bélvérzés
- megemelkedett vérnyomás, lassú, gyors vagy szabálytalan szívverés
- olyan anyagok mennyiségének megemelkedése, amelyek a vörösvértestek természetes, illetve kóros pusztulásából származnak
- a szervezetben lévő gyulladást jelző fehérje szintjének emelkedése
- a bőr sötétebbé válása, a bőr elszíneződése a bőr alatti vérzés miatt, amit jellemzően sérülés okoz, vérzés miatti bőrduzzanat, véralafutás
- a húgysavszint megemelkedése a vérben
- bőrkiütés, bőrpír, a bőr berepedése, hámlása vagy leválása, csalánkiütés
- fokozott verejtékezés, éjszakai verejtékezés
- nyelési nehézség, torokfájás, a hang minőségével kapcsolatos problémák, illetve a hang megváltozása
- orrfolyás
- a szokásosnál sokkal több vagy sokkal kevesebb mennyiségű vizelet termelődése, vagy a vizeletürítés szabályozására való képtelenség
- vér megjelenése a vizeletben
- légszomj, különösen fekvéskor (ami a szívelégtelenség tünete lehet)
- merevedési zavarok
- agyi érkatasztrófa, ájulás, vertigo (a belső fül rendellenessége, ami miatt úgy érzi, hogy minden forog), átmeneti eszméletvesztés
- a karba, a nyakba, az állkapocsba, a hátba vagy a gyomorba sugárzó mellkasi fájdalom, verejtékezés és légszomj, hányinger vagy hányás, amelyek szívroham (miokardiális infarktus) tünetei lehetnek
- izomgyengeség, energiahiány
- nyakfájdalom, mellkasi fájdalom
- hidegrázás
- ízületi duzzanat
- epeáramlás lelassulása vagy elzáródása
- a vér alacsony foszfát-, illetve magnéziumszintje
- beszédzavar
- májkárosodás
- egyensúlyzavar, mozgászavar
- süketség, fülcsengés (fülzúgás)
- idegi eredetű fájdalom, kellemetlen kóros érzékelés, különösen érintésre
- vastöbblet a szervezetben

- szomjúság
- zavartság
- fogfájás
- elesés, ami sérüléshez vezethet.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 betegnél fordulnak elő):
- koponyán belüli vérzés
- keringési zavarok
- látás elvesztése
- a libidó (szexuális vágy) elvesztése
- nagy mennyiségű vizelet ürítése, csontfájdalom és gyengeség, amelyek egy vesebetegség (Fanconi-szindróma) tünetei lehetnek
- a bőr, a nyálkahártya vagy a szemek sárga elszíneződése (sárgaság), halvány színű széklet, sötét színű vizelet, bőrviszketés, kiütés, hasi fájdalom vagy haspuffadás – ezek májkárosodás (májbetegség) tünetei lehetnek
- gyomorfájdalom, felfúvódás vagy hasmenés, melyek a vastagbél gyulladásának (kolitisznak vagy cöcitisznek is nevezik) tünetei lehetnek
- a vese sejtjeinek károsodása (úgynevezett enális tubuláris nekrózis)
- a bőr színében bekövetkező változások, napfényérzékenység
- Tumorlízis-szindróma – az anyagcserét érintő szövődmények, amelyek a daganat kezelése során, és néha akár kezelés nélkül is jelentkezhetnek. Ezeket a szövődményeket a széteső daganatos sejtek bomlástermékei okozzák, és a következők lehetnek: a vér kémiai összetétele megváltozik – magas kálium-, foszfát- és húgysav-, valamint alacsony kalciumszint alakul ki, ami a veseműködés és a szívverés megváltozásához, görcsrohamok kialakulásához és néha halálhoz vezet.
- Magas vérnyomás a tüdőerekben (pulmonális hipertónia).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):
- Hirtelen fellépő vagy enyhe, de súlyosbodó felhasi és/vagy hátfájás, amely néhány napig fennmarad, és esetlegesen hányinger, hányás, láz és szapora szívverés kísérheti – ezeket a tüneteket hasnyálmirigy-gyulladás okozhatja.
- Sípoló légzés, nehézlégzés vagy száraz köhögés, amelyek a tüdőszövetek gyulladásának tünetei lehetnek.
- Az izmok lebomlásának (rabdomiolízis) (izomfájdalom, -gyengeség vagy -duzzanat) ritka, esetlegesen veseproblémákhoz vezető eseteit figyelték meg, melyek közül néhány eset a Lenalidomide Krka sztatinnal (a koleszterinszint-csökkentő gyógyszerek egy típusa) együtt történő alkalmazása mellett fordult elő.
- A bőrt érintő betegség, amelyet a kis vererek gyulladása okoz, és ízületi fájdalommal, valamint lázzal jár (leukocitoklasztos vaszkulitisz).
- A gyomor- vagy a bélfal károsodása. Ez nagyon súlyos fertőzéshez vezethet. Erős hasi fájdalom, láz, hányinger, hányás, véres széklet jelentkezése vagy a székelési szokások megváltozása esetén szóljon kezelőorvosának.
- Vírusfertőzések, beleértve a herpesz zosztert (más néven „övsömör”, fájdalmas, hólyagos bőrkiütést okozó vírusbetegség), valamint a hepatitisz B fertőzés kiújulását (ami a bőr és a szemek sárgás elszíneződését, sötétbarna színű vizeletet, jobb oldali hasi fájdalmat, lázat, hányingert vagy hányást okozhat).
- Átültetetett szerv (pl. vese, szív) kilökődése.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lenalidomide Krka-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérjük, a fel nem használt gyógyszereket juttassa vissza a gyógyszertárba. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lenalidomide Krka?

- A készítmény hatóanyaga a lenalidomid. Minden kemény kapszula 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg vagy 25 mg lenalidomidot tartalmaz lenalidomid-hidroklorid-monohidrát formájában.

- Egyéb összetevők a kapszulában: mannit (E421), mikrokristályos cellulóz (E460), hidegen duzzadó kukoricakeményítő, borkősav (E334), glicerin-dibehenát

- Egyéb összetevők a kapszulahéjban:
  Lenalidomide Krka 2,5 mg kemény kapszula
  hipromellóz, karragén (E407), kálium-klorid (E508), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), indigókármin (E132), jelölő festék: sellak (E904), fekete vas-oxid (E172).

  Lenalidomide Krka 5 mg kemény kapszula:
  hipromellóz, karragén (E407), kálium-klorid (E508), titán-dioxid (E171), indigókármin (E132), jelölő festék: sellak (E904), fekete vas-oxid (E172).

  Lenalidomide Krka 7,5 mg kemény kapszula:
  hipromellóz, karragén (E407), kálium-klorid (E508), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), jelölő festék: sellak (E904), povidon, titán-dioxid (E171).

  Lenalidomide Krka 10 mg kemény kapszula:
  hipromellóz, karragén (E407), kálium-klorid (E508), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), indigókármin (E132), jelölő festék: sellak (E904), povidon, titán-dioxid (E171).

  Lenalidomide Krka 15 mg kemény kapszula:
  hipromellóz, karragén (E407), kálium-klorid (E508), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), indigókármin (E132), jelölő festék: sellak (E904), fekete vas-oxid (E172).

  Lenalidomide Krka 20 mg kemény kapszula:
  hipromellóz, karragén (E407), kálium-klorid (E508), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), indigókármin (E132), jelölő festék: fekete vas-oxid (E172).

  Lenalidomide Krka 25 mg kemény kapszula:
  hipromellóz, karragén (E407), kálium-klorid (E508), titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172), jelölő festék: sellak (E904), povidon, titán-dioxid (E171).

Milyen a Lenalidomide Krka külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Lenalidomide Krka 2,5 mg kemény kapszula (kapszula):
A kapszula feje zöld színű, a teste zöld színű fekete "2.5" felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 4-es méretű, hossza: 14 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 5 mg kemény kapszula (kapszula):
A kapszula feje kék színű, a teste kék színű fekete "5" felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 2-es méretű, hossza: 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 7,5 mg kemény kapszula (kapszula):
A kapszula feje barna színű, a teste barna színű fehér "7.5" felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 1-es méretű, hossza: 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 10 mg kemény kapszula (kapszula):
A kapszula feje zöld színű, a teste barna színű fehér "10" felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 0-ás méretű, hossza: 21 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 15 mg kemény kapszula (kapszula):
A kapszula feje barna színű, a teste kék színű fekete "15" felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 2-es méretű, hossza: 18 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 20 mg kemény kapszula (kapszula):
A kapszula feje zöld színű, a teste kék színű fekete "20" felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 1-es méretű, hossza: 19 ± 1 mm.

Lenalidomide Krka 25 mg kemény kapszula (kapszula):
A kapszula feje barna színű, a teste barna színű fehér "25" felirattal ellátva. A kapszula tartalma fehér-sárgás fehér vagy barnás fehér színű por. A kemény kapszula 0-ás méretű, hossza: 21 ± 1 mm.

Lehúzható, adagonként perforált (OPA/Al/PVC//PET/Al), naptári napokkal jelölt buborékcsomagolás: 7 × 1 vagy 21 × 1 kemény kapszula, dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia

Gyártók:
KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Szlovénia
KRKA – FARMA d.o.o., V. Holjevca 20/E, 10450 Jastrebarsko, Horvátország
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straβe 5, 27472 Cuxhaven, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

Deutschland
TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

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

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

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

Magyarország
KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta
E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland
KRKA Belgium, SA.
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 Farmacêutica, 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.