

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 2,5 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 5 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 7,5 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 10 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 15 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 20 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 25 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lenalidomide Accord 2,5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2,5 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 36 mg laktózy.

Lenalidomide Accord 5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 5 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 33 mg laktózy.

Lenalidomide Accord 7,5 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 7,5 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg laktózy.

Lenalidomide Accord 10 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 10 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 67 mg laktózy.

Lenalidomide Accord 15 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg laktózy.

Lenalidomide Accord 20 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 20 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 134 mg laktózy.

Lenalidomide Accord 25 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 25 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tvrdá kapsula obsahuje 167 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula)

Lenalidomide Accord 2,5 mg tvrdé kapsuly

Želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „5“, približne 11,0 mm až 11,8 mm dlhé so sivým viečkom a nepriehľadným bielym telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „2,5 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 5 mg tvrdé kapsuly

Želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „5“, približne 11,0 mm až 11,8 mm dlhé s nepriehľadným bielym viečkom a telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „5 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 7,5 mg tvrdé kapsuly

Želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „4“, približne 14,0 mm až 14,8 mm dlhé s nepriehľadným svetlo fialovým viečkom a nepriehľadným bielym telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „7,5 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 10 mg tvrdé kapsuly

Želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „3“, približne 15,4 mm až 16,2 mm dlhé s listovo zeleným viečkom a nepriehľadným bielym telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „10 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 15 mg tvrdé kapsuly

Želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „2“, približne 17,4 mm až 18,2 mm dlhé s nepriehľadným oranžovým viečkom a nepriehľadným bielym telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „20 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 20 mg tvrdé kapsuly

Želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „1“, približne 19,0 mm až 19,8 mm dlhé s nepriehľadným zeleným viečkom a nepriehľadným bielym telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „20 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 25 mg tvrdé kapsuly

Želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „0“, približne 21,0 mm až 21,8 mm dlhé s nepriehľadným bielym viečkom a telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „25 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mnohopočetný myelóm

Lenalidomide Accord ako monoterapia je indikovaný na udržiavaciu liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek.

Lenalidomide Accord ako kombinovaná terapia s dexametazónom, alebo bortezomibom a dexametazónom, alebo melfalánom a prednizónom (pozri časť 4.2) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s doteraz neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu.

Lenalidomide Accord v kombinácii s dexametazónom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednej terapii.

Myelodysplastický syndróm

Lenalidomide Accord ako monoterapia je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s myelodysplastickým syndrómom s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom s anémiou závislou od transfúzií v spojení s izolovanou cytogenetickou abnormalitou delécie 5q, keď iné terapeutické možnosti sú nedostatočné alebo nevhodné.

Lymfóm z plášťových buniek

Lenalidomide Accord ako monoterapia je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL, mantle cell lymphoma) (pozri časti 4.4 a 5.1).

Folikulárny lymfóm

Lenalidomide Accord je v kombinácii s rituximabom (protilátka anti-CD20) indikovaný na liečbu dospelých pacientov so skôr liečeným folikulárnym lymfómom (stupňa 1 – 3a).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba lenalidomidom má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním onkologickej liečby.

Pre všetky indikácie uvedené nižšie:

- Dávkovanie sa upravuje na základe klinických a laboratórnych nálezov (pozri časť 4.4).
- Úpravy dávky počas liečby a pri opätovnom začatí liečby sa odporúčajú na kontrolu trombocytopenie 3. alebo 4. stupňa, neutropénie alebo inej toxicity 3. alebo 4. stupňa ohodnotenej ako súvisiacej s lenalidomidom.
- V prípade neutropénie sa má pri liečbe pacienta zväžiť použitie rastových faktorov.
- Ak uplynulo menej ako 12 hodín od vynechanej dávky, pacient túto dávku môže užiť. Ak uplynulo viac ako 12 hodín od vynechanej dávky, pacient nemá užiť túto dávku, ale má užiť až ďalšiu dávku v obvyklom čase nasledujúci deň.

Dávkovanie

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm (newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)

Udržiavacia terapia lenalidomidom u pacientov, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek (autologous stem cell transplantation, ASCT)

Udržiavacia terapia lenalidomidom má začať po primeranom obnovení hematologických parametrov po predchádzajúcej ASCT u pacientov bez príznakov progresie. Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, pokiaľ je absolútny počet neutrofilov (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$, a/alebo počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 10 mg perorálne jedenkrát denne kontinuálne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov) podávaná až do progresie ochorenia alebo intolerancie. Po 3 cykloch udržiavacej terapie lenalidomidom sa môže dávka zvýšiť na 15 mg perorálne jedenkrát denne v prípade, že je tolerovaná.

Kroky pri znižovaní dávky

	Začiatková dávka (10 mg)	Ak je dávka zvýšená (15 mg) ^a
Dávka na úrovni -1	5 mg	10 mg
Dávka na úrovni -2	5 mg (v 1. až 21. deň každých 28 dní)	5 mg
Dávka na úrovni -3	Nevzťahuje sa	5 mg (v 1. až 21. deň každých 28 dní)
	Nepodávať dávku nižšiu ako 5 mg (v 1. až 21. deň každých 28 dní)	

^a Po 3 cykloch udržiavacej terapie lenalidomidom sa môže dávka zvýšiť na 15 mg jedenkrát denne perorálne v prípade, že je tolerovaná

Trombocytopénia

Keď trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na $< 30 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

Absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil counts, ANC) neutropénia

Keď ANC	Odporúčaný postup ^a
Klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$ Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

^a Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (Granulocyte colony Stimulating Factor, G-CSF), a udržiavajte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

Lenalidomid v kombinácii s dexametazónom až do progresie ochorenia u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu.

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, pokiaľ je ANC $< 1,0 \times 10^9/l$, a/alebo počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 25 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov.

Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg perorálne jedenkrát denne v 1., 8., 15. a 22. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Pacienti môžu pokračovať v liečbe lenalidomidom a dexametazónom až do progresie ochorenia alebo intolerancie.

Kroky pri znižovaní dávky

	lenalidomid ^a	dexametazón ^a
Začiatková dávka	25 mg	40 mg
Dávka na úrovni -1	20 mg	20 mg
Dávka na úrovni -2	15 mg	12 mg
Dávka na úrovni -3	10 mg	8 mg
Dávka na úrovni -4	5 mg	4 mg
Dávka na úrovni -5	2,5 mg	Neuplatňuje sa

^a Znižovanie dávky môže u oboch liekov prebiehať nezávisle.

Trombocytopénia

Keď trombocyty	Odporúčaný postup ^a
Klesnú na < 25 x 10 ⁹ /l	Prerušenie liečby lenalidomidom do konca cyklu ^a
Vrátia sa na ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Zníženie dávky o jednu úroveň v ďalšom cykle pri pokračovaní liečby

^a Ak sa toxicita obmedzujúca dávku (Dose limiting toxicity, DLT) vyskytne > 15. deň cyklu, liečba lenalidomidom bude prerušená minimálne do konca daného 28-dňového cyklu.

Absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil counts, ANC) neutropénia

Keď ANC	Odporúčaný postup ^a
Prvýkrát klesne na < 0,5 x 10 ⁹ /l	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vráti sa na ≥ 1 x 10 ⁹ /l keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatočnej dávke jedenkrát denne
Vráti sa na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l keď sa pozorujú iné, od dávky závislé hematologické toxicity ako neutropénia	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod < 0,5 x 10 ⁹ /l	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vráti sa na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne.

^a Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*Granulocyte colony Stimulating Factor*, G-CSF), a udržiavajte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

Pri hematologickej toxicite sa môže v liečbe lenalidomidom pokračovať v najbližšej vyššej úrovni dávky (až po začiatočnú dávku), ak liečba viedla k zlepšeniu funkcie kostnej drene (bez hematologickej toxicity aspoň 2 po sebe idúce cykly: ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l s počtom trombocytov ≥ 100 x 10⁹/l na začiatku nového cyklu).

- Lenalidomid v kombinácii s borteomibom a dexametazónom nasledovaný lenalidomidom a dexametazónom až do progresie ochorenia u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu.

Úvodná liečba: lenalidomid v kombinácii s borteomibom a dexametazónom

Lenalidomid v kombinácii s borteomibom a dexametazónom sa nesmie začať podávať, ak je ANC < 1,0 x 10⁹/l a/alebo počet trombocytov je < 50 x 10⁹/l.

Odporúčaná začiatočná dávka lenalidomidu je 25 mg jedenkrát denne perorálne v dňoch 1 – 14 každého 21-dňového cyklu, v kombinácii s borteomibom a dexametazónom. Borteomib sa má podávať subkutánnou injekciou (1,3 mg/m² plochy telesného povrchu) dvakrát týždenne v dňoch 1, 4, 8 a 11 každého 21-dňového cyklu. Dodatočné informácie o dávke, rozpise a úprave dávky liekov podávaných s lenalidomidom pozri časť 5.1 a zodpovedajúci Súhrn charakteristických vlastností lieku.

Odporúča sa až osem 21-dňových liečebných cyklov (24 týždňov úvodnej liečby).

Pokračovacia liečba: Lenalidomid v kombinácii s dexametazónom až do progresie

Pokračujte s lenalidomidom perorálne 25 mg jedenkrát denne v kombinácii s dexametazónom v dňoch 1 - 21 opakovaných 28-dňových cyklov. S liečbou sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

- *Kroky pri znižovaní dávky*

	Lenalidomid ^a
Začiatočná dávka	25 mg
Dávka na úrovni -1	20 mg
Dávka na úrovni -2	15 mg
Dávka na úrovni -3	10 mg
Dávka na úrovni -4	5 mg
Dávka na úrovni -5	2,5 mg

^a Znižovanie dávok všetkých liekov môže prebiehať nezávisle

- *Trombocytopenia*

Keď trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na < 30 x 10 ⁹ /l	Prerušenie liečby lenalidomidom

Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

- *Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia*

Ked' ANC	Odporúčaný postup ^a
Prvý pokles na $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 1 \times 10^9/l$ a ako prejav toxicity je prítomná len neutropénia	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke
Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ a sú prítomné aj iné na dávke závislé prejavy hematologickej toxicity	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

^a Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*Granulocyte colony Stimulating Factor*, G-CSF), a udržiavajte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

Lenalidomid v kombinácii s melfalánom a prednizónom nasledovaný udržiavacou dávkou lenalidomidu u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC $< 1,5 \times 10^9/l$, a/alebo je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka je 10 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov až 9 cyklov, melfalán 0,18 mg/kg perorálne v 1. až 4. deň opakovaných 28-dňových cyklov, prednizón 2 mg/kg perorálne v 1. až 4. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Pacienti ktorí dokončia 9 cyklov, alebo ktorí nemôžu dokončiť kombinovanú liečbu z dôvodu intolerancie, sú liečení monoterapiou lenalidomidom nasledujúcim spôsobom: 10 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov až do progresie ochorenia.

- *Kroky pri znižovaní dávky*

	lenalidomid	melfalán	prednizón
Začiatková dávka	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dávka na úrovni -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dávka na úrovni -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dávka na úrovni -3	2,5 mg	Neuplatňuje sa	0,25 mg/kg

^a Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*Granulocyte colony Stimulating Factor*, G-CSF), a udržiavajte dávku lenalidomidu

- *Trombocytopenia*

Ked' trombocyty	Odporúčaný postup
Prvýkrát klesnú na $< 25 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 25 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom a melfalánom v dávke na úrovni -1
Každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2 alebo -3) jedenkrát denne.

- *Absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil counts, ANC) neutropénia*

Ked' ANC	Odporúčaný postup ^a
Prvýkrát klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ ^a Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne
Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ keď sa pozorujú iné, od dávky	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na

Keď ANC	Odporúčaný postup ^a
závislé hematologické toxicity ako neutropénia	úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne.

^a Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (Granulocyte colony Stimulating Factor, G-CSF), a udržiavajte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

Mnohopočetný myelóm s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo ak je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$ alebo, v závislosti od rozsahu infiltrácie kostnej drene plazmatickými bunkami, počet trombocytov $< 30 \times 10^9/l$.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka je 25 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. deň každého 28-dňového cyklu počas prvých 4 cyklov terapie a potom 40 mg denne v 1. až 4. deň každých 28 dní.

Predpisujúci lekári majú starostlivo zhodnotiť, ktorú dávku dexametazónu použiť, pričom treba vziať do úvahy zdravotný stav a stav ochorenia pacienta.

Kroky pri znižovaní dávky

Začiatková dávka	25 mg
Dávka na úrovni -1	15 mg
Dávka na úrovni -2	10 mg
Dávka na úrovni -3	5 mg

Trombocytopénia

Keď trombocyty	Odporúčaný postup
Prvýkrát klesnú na $< 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1
Každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2 alebo -3) jedenkrát denne. Nepodávať dávku nižšiu ako 5 mg jedenkrát denne.

Absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil counts, ANC) neutropénia

Keď neutrofily	Odporúčaný postup ^a
Prvýkrát klesnú na $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne
Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď sa pozorujú iné, od dávky závislé hematologické toxicity ako neutropénia	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1, -2 alebo -3) jedenkrát denne. Nepodávať dávku nižšiu ako 5 mg jedenkrát denne.

^a Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (Granulocyte colony Stimulating Factor, G-CSF), a udržiavajte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

Myelodysplastický syndróm (myelodysplastic syndromes, MDS)

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC < 0,5 x 10⁹/l a/alebo ak je počet trombocytov < 25 x 10⁹/l.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 10 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov.

• *Kroky pri znižovaní dávky*

Začiatková dávka	10 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -1	5 mg jedenkrát denne v 1. až 28. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -2	2,5 mg jedenkrát denne v 1. až 28. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -3	2,5 mg každý druhý deň v 1. až 28. deň každých 28 dní

• *Trombocytopenia*

Keď trombocyty	Odporúčaná postup
Klesnú na < 25 x 10 ⁹ /l	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátia sa na ≥ 25 x 10 ⁹ /l – < 50 x 10 ⁹ /l aspoň 2-krát v priebehu ≥ 7 dní alebo keď sa počet trombocytov upraví kedykoľvek na ≥ 50 x 10 ⁹ /l	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1, -2 alebo -3)

• *Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia*

Keď ANC	Odporúčaná postup
Klesnú na < 0,5 x 10 ⁹ /l	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátia sa na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1, -2 alebo -3)

Vysadenie lenalidomidu

Pacienti, u ktorých sa neobjaví aspoň menšia odpoveď erytroidného radu v priebehu 4 mesiacov od začiatku liečby, preukázaná znížením požiadaviek na transfúziu aspoň o 50 % alebo, ak nedostávajú transfúziu, vzostupom hemoglobínu o 1 g/dl, majú vysadiť liečbu lenalidomidom.

Lymfóm z plášťových buniek (mantle cell lymphoma – MCL)

Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 25 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov.

• *Kroky pri znižovaní dávky*

Začiatková dávka	25 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -1	20 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -2	15 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -3	10 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -4	5 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -5	2,5 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní ¹ 5 mg každý druhý deň v 1. až 21. deň každých 28 dní

¹ - V krajinách, kde sú 2,5 mg kapsuly dostupné.

• *Trombocytopenia*

Keď trombocyty	Odporúčaná postup
Klesnú na < 50 x 10 ⁹ /l	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátia sa na ≥ 60 x 10 ⁹ /l	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý nasledujúci pokles pod 50 x 10 ⁹ /l	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite

Vrátiť sa nad $\geq 60 \times 10^9/l$	kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní Pokračujte v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3, -4 alebo -5). Nepodávajte dávku nižšiu ako na úrovni -5
---------------------------------------	--

• *Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia*

Keď ANC	Odporúčaný postup
Klesnú pod $< 1 \times 10^9/l$ počas najmenej 7 dní alebo klesnú pod $< 1 \times 10^9/l$ s pridruženou horúčkou (telesná teplota $\geq 38,5^\circ C$) alebo klesnú pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátiť sa na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý nasledujúci pokles pod $1 \times 10^9/l$ po dobu najmenej 7 dní alebo pokles pod $< 1 \times 10^9/l$ s pridruženou horúčkou (telesná teplota $\geq 38,5^\circ C$) alebo pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátiť sa na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3, -4 alebo -5). Nepodávajte dávku nižšiu ako na úrovni -5

Folikulárny lymfóm (follicular lymphoma, FL)

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC $< 1 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$, pokiaľ tieto neboli spôsobené sekundárne infiltráciou lymfómu do kostnej drene.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 20 mg jedenkrát denne perorálne 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov po dobu až 12 cyklov liečby. Odporúčaná začiatková dávka rituximabu je 375 mg/m^2 intravenózne (i.v.) každý týždeň v 1. cykle (1., 8., 15. a 22. deň) a 1. deň každého 28-dňového cyklu v cykloch 2. až 5.

• *Kroky pri znižovaní dávky*

Začiatková dávka	20 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -1	15 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -2	10 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -3	5 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní

Informácie o úprave dávky kvôli toxicite rituximabu, pozri zodpovedajúci Súhrn charakteristických vlastností lieku.

• *Trombocytopénia*

Keď trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na $< 50 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátiť sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračujte v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý nasledujúci pokles pod $50 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátiť sa nad $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke

	najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3). Nepodávajte dávku nižšiu ako na úrovni -3
<i>Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia</i>	
Keď ANC	Odporúčaný postup ^a
Klesne pod $< 1,0 \times 10^9/l$ počas najmenej 7 dní alebo klesne pod $< 1,0 \times 10^9/l$ s pridruženou horúčkou (telesná teplota $\geq 38,5^\circ C$) alebo klesne pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vráti sa na $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý nasledujúci pokles pod $1,0 \times 10^9/l$ po dobu najmenej 7 dní alebo pokles pod $< 1,0 \times 10^9/l$ s pridruženou horúčkou (telesná teplota $\geq 38,5^\circ C$) alebo pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vráti sa na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3). Nepodávajte dávku nižšiu ako na úrovni -3

^a Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (*Granulocyte colony Stimulating Factor*, G-CSF), na základe uváženia lekára.

Lymfóm z plášťových buniek (*mantle cell lymphoma, MCL*) alebo folikulárny lymfóm (*follicular lymphoma, FL*)

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)

Všetkým pacientom sa má počas prvého týždňa prvého cyklu alebo dlhšie, podľaak je to klinicky indikované, podávať profylaxia TLS (alopurinol, rasburikáza alebo ekvivalentná liečba podľa ústavných odporúčaní) a majú byť dostatočne hydratovaní (perorálne). Za účelom monitorovania TLS sa má pacientom počas prvého cyklu každý týždeň a podľa klinickej indikácie vyšetrit' biochemický panel.

V liečbe lenalidomidom možno pokračovať (udržiavacia dávka) u pacientov s laboratórne potvrdeným TLS alebo klinickými známkami TLS 1. stupňa alebo je možné, na základe uváženia lekára, znížiť dávku o jednu úroveň a pokračovať v liečbe lenalidomidom. Do úpravy elektrolytových abnormalít má byť poskytnutá intenzívna intravenózna hydratácia a zodpovedajúci lekársky postup podľa lokálnych štandardov starostlivosti. Terapia rasburikázou môže byť potrebná k zníženiu hyperurikémie. Hospitalizácia pacienta je na základe uváženia lekára. U pacientov s klinických známkami TLS 2. až 4. stupňa prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrujte biochemický panel týždenne alebo podľa klinickej indikácie. Do úpravy elektrolytových abnormalít má byť poskytnutá intenzívna intravenózna hydratácia a zodpovedajúci lekársky postup podľa lokálnych štandardov starostlivosti. Terapie rasburikázou a hospitalizácia je na základe uváženia lekára. Ak TLS dosiahne stupeň 0, znovu obnovte podanie lenalidomidu v dávke o jeden level nižšej alebo na základe uváženia lekára (pozri časť 4.4).

Reakcia vzplanutia nádoru

Na základe uváženia lekára sa v liečbe lenalidomidom u pacientov s reakciou vzplanutia nádoru (tumour flare reaction, TFR) 1. alebo 2. stupňa môže pokračovať bez prerušenia alebo úpravy dávkovania. Podľa uvážení lekára môže byť podávaná terapia protizápalovými nesteroidnými liekmi (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), kortikosteroidmi v obmedzenej dobe a/alebo opioidnými analgetikami. U pacientov s TFR 3. alebo 4. stupňa prerušte liečbu lenalidomidom a začnite terapiu NSAID, kortikosteroidmi alebo opioidnými analgetikami. Keď TFR klesne na ≤ 1 . stupeň, znovu obnovte liečbu lenalidomidom v rovnakej dávke po zbytok cyklu. Pacienti môžu byť liečení symptomaticky podľa odporúčania pre liečbu TFR 1. a 2. stupňa (pozri časť 4.4).

Všetky indikácie

V prípade iných toxicít 3. alebo 4. stupňa ohodnotených ako súvisiacich s lenalidomidom má byť liečba prerušená a znovu obnovená v najbližšej nižšej úrovni dávky iba keď sa toxicita zmiernila na ≤ 2 . stupeň podľa uváženia lekára.

Prerušenie alebo ukončenie liečby lenalidomidom sa má zvážiť pri kožnom výseve 2. alebo 3. stupňa. Liečba lenalidomidom sa musí ukončiť pri angioedéme, anafylaktickej reakcii, výseve 4. stupňa, exfoliatívnom alebo bulóznom výseve alebo pri podozrení na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), na toxickú epidermálnu nekrolýzu

(Toxic epidermal necrolysis, TEN) alebo pri liekovej reakcii s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) a po ukončení kvôli týmto reakciám sa nemá liečba opäť znovu obnoviť.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Lenalidomide Accord sa nemá používať u detí a dospievajúcich od narodenia do menej ako 18 rokov vzhľadom na bezpečnosť (pozri časť 5.1).

Staršie osoby

V súčasnosti dostupné farmakokinetické údaje sú popísané v časti 5.2. Lenalidomid sa v klinických štúdiách používal u pacientov s mnohopočetným myelómom vo veku do 91 rokov, u pacientov s myelodysplastickým syndrómom vo veku do 95 rokov a u pacientov s lymfómom z plášťových buniek vo veku do 88 rokov (pozri časť 5.1).

Keďže u starších pacientov je pravdepodobnejšia znížená funkcia obličiek, odporúča sa starostlivá voľba dávkovania a sledovanie činnosti obličiek.

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti nespôsobilí na transplantáciu

Pacienti s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom vo veku 75 rokov a starší majú byť starostlivo vyšetrení pred začatím liečby (pozri časť 4.4).

U pacientov starších ako 75 rokov liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom je začiatočná dávka dexametazónu 20 mg denne v 1., 8., 15. a 22. deň každého 28-dňového cyklu.

Pre pacientov starších ako 75 rokov liečených lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom nebola navrhnutá úprava dávky.

U pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom vo veku 75 rokov a starších, ktorí užívali lenalidomid, bola pozorovaná vyššia incidencia závažných nežiaducich účinkov a nežiaducich účinkov, ktoré viedli k prerušeniu liečby.

Kombinovaná liečba lenalidomidom bola menej tolerovaná u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom starších ako 75 rokov v porovnaní s mladšou populáciou. Títo pacienti prerušovali liečbu vo vyššej miere kvôli intolerancii (3. alebo 4. stupeň nežiaducich účinkov a závažných nežiaducich účinkov), v porovnaní s pacientmi < 75 rokov.

Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

Percento pacientov s mnohopočetným myelómom vo veku 65 alebo starších sa výrazne neodlišovalo medzi skupinou liečenou lenalidomidom/dexametazónom a placebom/dexametazónom. Z hľadiska bezpečnosti a účinnosti sa nepozoroval žiadny celkový rozdiel medzi týmito a mladšími pacientmi, u starších osôb však nemožno vylúčiť väčšiu predispozíciu.

Myelodysplastický syndróm

U pacientov s myelodysplastickým syndrómom liečených lenalidomidom sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti medzi pacientmi vo veku nad 65 rokov a mladšími pacientmi.

Lymfóm z plášťových buniek

U pacientov s lymfómom z plášťových buniek liečených lenalidomidom sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti medzi pacientmi vo veku 65 alebo viac a pacientmi vo veku pod 65 rokov.

Folikulárny lymfóm

U pacientov s folikulárnym lymfómom liečených kombináciou lenalidomidu s rituximabom bola frekvencia nežiaducich udalostí podobná u pacientov vo veku 65 rokov a viac v porovnaní s pacientami vo veku pod 65 rokov. Nebol pozorovaný žiadny celkový rozdiel v účinnosti u oboch vekových sledovaných skupín.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Lenalidomid sa vylučuje predovšetkým obličkami; u pacientov s vyšším stupňom poruchy funkcie obličiek môže byť narušená tolerancia liečby (pozri časť 4.4). Odporúča sa starostlivá voľba dávkovania a sledovanie činnosti obličiek.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, s mnohopočetným myelómom, s myelodysplastickým syndrómom alebo lymfómom z plášťových buniek alebo folikulárnym lymfómom nie je potrebná úprava dávky. Nasledovné úpravy dávky sa odporúčajú na začiatku liečby a po celú dobu liečby u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek a v konečnom štádiu ochorenia obličiek. Nie sú skúsenosti z klinických štúdií fázy 3 s konečným štádiom ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease, ESRD) (CLcr <30 ml/min, vyžadujúcich dialýzu).

Mnohopočetný myelóm

Funkcia obličiek (CLcr)	Úprava dávky
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg jedenkrát denne ¹
Ťažká porucha funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jedenkrát denne ² 15 mg každý druhý deň
Konečné štádium ochorenia obličiek (End Stage Renal Disease, ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	5 mg jedenkrát denne. V deň dialýzy sa má dávka podať po dialýze.

¹ Dávku je možné po 2 cykloch zvýšiť na 15 mg jedenkrát denne, ak pacient nereaguje na liečbu a liečbu dobre znáša.

² V krajinách, v ktorých sú dostupné 7,5 mg kapsuly.

Myelodysplastický syndróm

Funkcia obličiek (CLcr)	Úprava dávky	
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	Začiatková dávka	5 mg jedenkrát denne (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -1*	2,5 mg jedenkrát denne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -2*	2,5 mg jedenkrát každý druhý deň (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Ťažká porucha funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	Začiatková dávka	2,5 mg jedenkrát denne (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -1*	2,5 mg každý druhý deň (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -2*	2,5 mg dvakrát týždenne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu) V dňoch dialýzy sa má dávka podať po dialýze.	Začiatková dávka	2,5 mg jedenkrát denne (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -1*	2,5 mg každý druhý deň (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -2*	2,5 mg dvakrát týždenne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)

* Odporúčané kroky pri znižovaní dávky počas liečby a opätovného začatia liečby na kontrolu neutropénie alebo trombocytopenie 3. alebo 4. stupňa alebo inej toxicity 3. alebo 4. stupňa ohodnotenej ako súvisiacej s lenalidomidom, ako je to popísané vyššie.

Lymfóm z plášťových buniek

Funkcia obličiek (CLcr)	Úprava dávky (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg jedenkrát denne ¹
Ťažká porucha funkcie obličiek ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jedenkrát denne ² 15 mg každý druhý deň
Konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, vyžaduje dialýzu)	5 mg jedenkrát denne. V dňoch dialýzy sa má dávka podať po dialýze.

¹ Dávku je možné po 2 cykloch zvýšiť na 15 mg jedenkrát denne, ak pacient nereaguje na liečbu a liečbu dobre znáša.

² V krajinách, v ktorých sú dostupné 7,5-mg kapsuly.

Folikulárny lymfóm

Funkcia obličiek (CLcr)	Úprava dávky (1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek ($30 \leq \text{CLcr} < 60 \text{ ml/min}$)	10 mg jedenkrát denne ^{1,2}
Ťažká porucha funkcie obličiek ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, nevyžaduje dialýzu)	5 mg jedenkrát denne
Konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, vyžaduje dialýzu)	5 mg jedenkrát denne. V dňoch dialýzy sa má dávka podať po dialýze.

¹ Ak pacient terapiu toleruje, dávka môže byť po 2 cykloch zvýšená na 15 mg jedenkrát denne.

² V prípade znižovania dávky kvôli 3. alebo 4. stupňu neutropénie alebo trombocytopenie alebo 3. alebo 4. stupňu inej toxicity, ktorá sa prisudzuje lenalidomidu u pacientov užívajúcich začiatočnú dávku 10 mg, nepodávajte dávku nižšiu ako 5 mg každý druhý deň alebo 2,5 mg jedenkrát denne.

Po začatí liečby lenalidomidom má následná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek vychádzať zo znášanlivosti liečby individuálneho pacienta, ako je to popísané vyššie.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Lenalidomid sa neskúmal konkrétne u pacientov s poruchou funkcie pečene a neexistujú žiadne zvláštne odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne užívanie.

Tvrde kapsuly Lenalidomide Accord sa majú užívať perorálne približne v rovnaký čas v plánované dni. Kapsuly sa nemajú otvárať, lámať ani hrýzť. Kapsuly sa majú prehĺtať celé, najlepšie je ich zapíť vodou. Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pri vyberaní kapsuly z blistra sa odporúča zatlačiť len na jednej strane, aby sa minimalizovalo riziko deformácie alebo rozlomenia kapsuly.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidné ženy.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky Programu prevencie tehotenstva (Pregnancy Prevention Program, PPP) (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Keď sa lenalidomid podáva v kombinácii s inými liekmi, pred začatím liečby je potrebné prečítať si príslušný súhrn charakteristických vlastností lieku.

Upozornenie týkajúce sa gravidity

Lenalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je liečivo so známym teratogénnym účinkom u ľudí, ktoré spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. U opíc spôsobil lenalidomid malformácie podobné tým, ktoré boli popísané pre talidomid (pozri časti 4.6 a 5.3). Ak sa lenalidomid užíva počas gravidity, u ľudí sa očakáva teratogénny účinok lenalidomidu.

Podmienky Programu prevencie tehotenstva musia byť splnené u všetkých pacientok, pokiaľ neexistuje spoľahlivý dôkaz, že žena nemôže otehotnieť.

Kritériá pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť

Pacientka alebo partnerka pacienta môže otehotnieť, pokiaľ nespĺňa aspoň jedno z nasledovných kritérií:

- Vek ≥ 50 rokov a prirodzená amenorea ≥ 1 rok (amenorea po liečbe rakoviny alebo počas dojčenia nevylučuje možnosť otehotnenia).
- Špecializovaným gynekológom potvrdené predčasné zlyhanie vaječníkov.
- Predchádzajúca bilaterálna salpingo-ooforektómia alebo hysterektómia.
- Genotyp XY, Turnerov syndróm, agenéza maternice.

Poradenstvo

U žien, ktoré môžu otehotnieť, je lenalidomid kontraindikovaný, pokiaľ nie sú splnené všetky nasledovné podmienky:

- Uvedomuje si očakávané teratogénne riziko pre plod.
- Uvedomuje si potrebu účinnej antikoncepcie používanej bez prerušenia počas najmenej 4 týždňov pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a počas najmenej 4 týždňov po ukončení liečby.
- Aj keď má žena, ktorá môže otehotnieť, amenoreu, musí dodržiavať všetky odporúčania o účinnej antikoncepcii.
- Má byť schopná dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia.
- Je informovaná a uvedomuje si potenciálne dôsledky gravidity a potrebu rýchlej konzultácie v prípade rizika novej gravidity.
- Uvedomuje si potrebu začatia liečby hneď ako je lenalidomid vydaný po negatívnom tehotenskom teste.
- Uvedomuje si potrebu a súhlasí s vykonaním tehotenských testov najmenej každé 4 týždne, s výnimkou prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov.
- Potvrdí, že rozumie rizikám a potrebným preventívnym opatreniam spojeným s užívaním lenalidomidu.

U mužov užívajúcich lenalidomid farmakokinetické údaje preukázali, že lenalidomid je počas liečby prítomný v ľudskej sperme vo veľmi malých množstvách a u zdravých jedincov je nedetekovateľný v ľudskej sperme 3 dni po ukončení jeho užívania (pozri časť 5.2). V rámci prevencie a vzhľadom na osobitné populácie s predĺženou elimináciou, ako napr. pri poruche funkcie obličiek, musia všetci pacienti - muži užívajúci lenalidomid spĺňať nasledovné podmienky:

- Uvedomujú si očakávané teratogénne riziko v prípade pohlavného styku s tehotnou ženou alebo so ženou, ktorá môže otehotnieť
- Uvedomujú si potrebu používania kondómov, ak majú pohlavný styk s tehotnou ženou alebo so ženou, ktorá môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (aj keď muž podstúpil vazektómiu), a to počas liečby a ešte minimálne 7 dní po prerušení a/alebo ukončení liečby.
- Porozumeli tomu, že pacient má okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára, ak jeho partnerka otehotnie, pokiaľ užíva lenalidomid alebo krátko po tom, ako prestal užívať lenalidomid, a že sa odporúča odkázať partnerku na vyšetrenie k lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami v teratológii na posúdenie a konzultáciu.

Lekár predpisujúci liek musí v prípade ženy, ktorá môže otehotnieť, zabezpečiť aby:

- Pacientka spĺňala podmienky Programu prevencie tehotenstva vrátane uistenia, že im dostatočne porozumela.
- Pacientka vyššie uvedené podmienky potvrdila.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať najmenej jednu účinnú metódu antikoncepcie počas najmenej 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a počas najmenej 4 týždňov po liečbe lenalidomidom, dokonca i v prípade jej prerušenia, s výnimkou, že sa pacientka zaviazá k úplnej a nepretržitej, mesačne potvrdenej sexuálnej abstinencii. Ak pacientka ešte nepoužíva účinnú antikoncepciu, musí byť odporučená k vyškolenému zdravotníckemu pracovníkovi, ktorý jej poradí s výberom vhodnej antikoncepcie, aby mohla začať s jej používaním.

Nasledovné príklady sa môžu považovať za vhodné metódy antikoncepcie:

- Implantát
- Vnútromaternicový systém (intrauterine system, IUS) uvoľňujúci levonorgestrel
- Depotný medroxyprogesterónacetát
- Sterilizácia vajíčkovodov
- Sexuálny styk výhradne s partnerom, ktorý podstúpil vazektómiu, pričom vazektómia musí byť overená dvomi negatívnymi rozbormi spermy
- Tabletky inhibujúce ovuláciu obsahujúce iba progesterón (t.j. dezogestrel)

Z dôvodu zvýšeného rizika venózneho tromboembolizmu u pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich lenalidomid v kombinovanej liečbe a v menšej miere u pacientov s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom a lymfómom z plášťových buniek užívajúcich monoterapiu lenalidomidom sa neodporúčajú kombinované perorálne antikoncepčné tabletky (pozri tiež časť 4.5).

Ak pacientka momentálne používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, má prejsť na jednu z vyššie uvedených účinných metód antikoncepcie. Riziko venózneho tromboembolizmu pokračuje počas 4 až 6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Účinnosť antikoncepčných steroidov sa počas súbežnej liečby dexametazónom môže znížiť (pozri časť 4.5).

Implantáty a vnútromaternicové systémy uvoľňujúce levonorgestrel sa spájajú so zvýšeným rizikom infekcie v čase zavádzania a nepravidelného vaginálneho krvácania. Antibiotická profylaxia sa má zvážiť najmä u pacientok s neutropéniou.

Vnútromaternicové telieska uvoľňujúce medť sa všeobecne neodporúčajú z dôvodu potenciálnych rizík infekcie v čase zavádzania a straty menštruačnej krvi, čo môže ohroziť pacientky s neutropéniou alebo trombocytopéniou.

Tehotenské testy

U žien, ktoré môžu otehotnieť, sa musia v súlade s odporúčaniami pod lekársnym dohľadom vykonať tehotenské testy minimálne s citlivosťou 25 mIU/ml, ako sa uvádza nižšie. Táto požiadavka platí aj pre ženy, ktoré môžu otehotnieť a dodržiavajú úplnú a nepretržitú sexuálnu abstinenciu. V ideálnom prípade sa má uskutočniť tehotenský test, predpísanie a vydanie lieku v rovnaký deň. Lenalidomid sa má vydať ženám, ktoré môžu otehotnieť, do 7 dní od jeho predpisania.

Pred začatím liečby

Ak pacientka už aspoň 4 týždne používala účinnú antikoncepciu, má byť počas konzultácie pri predpisovaní lenalidomidu, alebo 3 dni pred návštevou u predpisujúceho lekára, vykonaný tehotenský test pod lekársnym dohľadom. Tento test má zaručiť, že pacientka nie je pri začatí liečby lenalidomidom tehotná.

Sledovanie a ukončenie liečby

Tehotenský test pod lekársnym dohľadom sa má opakovať najmenej každé 4 týždne, vrátane najmenej 4 týždňov po ukončení liečby, s výnimkou prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov. Tieto tehotenské testy sa majú vykonávať v deň návštevy u lekára pri predpísaní lieku alebo počas 3 dní pred návštevou u predpisujúceho lekára.

Ďalšie preventívne opatrenia

Pacienti majú byť poučení o tom, že nikdy nesmú dať tento liek inej osobe, a že po ukončení liečby majú kvôli bezpečnej likvidácii vrátiť všetky nepoužívané kapsuly svojmu lekárnikovi.

Pacienti nesmú darovať krv, spermu alebo spermie počas liečby (vrátane obdobia prerušenia liečby) a minimálne 7 dní po ukončení užívania lenalidomidu.

Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať (pozri časť 6.6).

Edukačné materiály, obmedzenia predpisovania a výdaja lieku

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne zdravotníckym pracovníkom edukačné materiály, ktorých cieľom je, aby boli schopní poradiť pacientom, ako zabrániť vplyvom lenalidomidu na plod, zdôrazniť upozornenia týkajúce sa očakávaných teratogénnych účinkov lenalidomidu, poskytnúť rady týkajúce sa antikoncepcie pred začatím liečby a poskytnúť usmernenie o potrebe vykonania tehotenských testov. Predpisujúci lekár musí informovať pacienta o očakávanom teratogénnom riziku a o prísnych opatreniach na prevenciu gravidity stanovených Programom prevencie tehotenstva a poskytnúť pacientom príslušnú príručku pre pacienta, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku podľa dohody s príslušným štátnym orgánom. V spolupráci s príslušným štátnym orgánom sa zaviedol program kontrolovaného prístupu, ktorý zahŕňa používanie karty pacienta a/alebo ekvivalentnej pomôcky na predpisovanie a/alebo kontrolu výdaja lieku a zbieranie informácií o indikácii za účelom sledovania používania lieku mimo schválenej indikácie na území štátu. V ideálnom prípade sa má tehotenský test, predpísanie a výdaj lieku uskutočniť v rovnaký deň. U žien, ktoré môžu otehotnieť, sa má výdaj lieku uskutočniť v priebehu 7 dní od predpisania a pri negatívnom výsledku tehotenského testu uskutočneného pod dohľadom lekára. Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, sa môže na jednom lekárskom predpise predpísať liek na obdobie maximálne 4 týždňov liečby podľa dávkovacích režimov schválených pre jednotlivé indikácie (pozri časť 4.2) a pre všetkých ostatných pacientov sa môže predpísať na jednom lekárskom predpise na maximálne 12 týždňov.

Ďalšie osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infarkt myokardu

U pacientov užívajúcich lenalidomid, najmä u pacientov so známymi rizikovými faktormi a počas prvých 12 mesiacov pri použití v kombinácii s dexametazónom, bol zaznamenaný infarkt myokardu. Pacientov so známymi rizikovými faktormi – vrátane predchádzajúcej trombózy – je potrebné starostlivo sledovať a prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

Venózne a arteriálne tromboembolické príhody

U pacientov s mnohopočetným myelómom je kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom spojená so zvýšeným rizikom venózne tromboembólie (hlavne trombózy hlbokých žíl a pľúcnej embólie). Riziko venózne tromboembólie bolo v menšej miere pozorované pri lenalidomide v kombinácii s melfalánom a prednizónom.

U pacientov s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom a lymfómom z plášťových buniek bola monoterapia lenalidomidom spojená s nižším rizikom venózne tromboembólie (hlavne trombózy hlbokých žíl a pľúcnej embólie), ako u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinovanej liečbe (pozri časti 4.5 a 4.8).

U pacientov s mnohopočetným myelómom je kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom spojená so zvýšeným rizikom arteriálnej tromboembólie (hlavne infarktu myokardu a cerebrovaskulárnej príhody), ktorá bola pozorovaná v menšej miere pri liečbe lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom. Riziko rozvoja arteriálnej tromboembólie je nižšie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v monoterapii než u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinovanej liečbe.

Preto je potrebné pacientov so známymi rizikovými faktormi pre tromboembóliu – vrátane predchádzajúcej trombózy – starostlivo sledovať. Je potrebné prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia).

Súbežné podávanie erytropoetických látok alebo predchádzajúca anamnéza tromboembolických príhod môže u týchto pacientov tiež zvyšovať riziko vzniku trombózy. Preto sa erytropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko trombózy, ako napríklad hormonálna substitučná liečba, majú u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorým sa podáva lenalidomid s dexametazónom používať s opatnosťou. Koncentrácia hemoglobínu nad 12 g/dl má viesť k prerušeniu užívania erytropoetických látok.

Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a príznaky tromboembolizmu. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú príznaky, ako je dýchavičnosť, bolesť na hrudi, opuch rúk alebo nôh. Profylaktické antitrombotiká sa odporúčajú najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre trombotické problémy. Rozhodnutie o prijatí antitrombotických profylaktických opatrení sa má uskutočniť po dôkladnom zhodnotení základných rizikových faktorov u jednotlivých pacientov.

Ak sa u pacienta vyskytne akákoľvek tromboembolická príhoda, liečba sa musí prerušiť a musí sa nasadiť štandardná antikoagulačná liečba. Po stabilizácii pacienta antikoagulačnou liečbou a po zvládnutí všetkých komplikácií tromboembolickej príhody sa môže liečba lenalidomidom znovu začať v pôvodnej dávke v závislosti od posúdenia prínosu a rizika. Pacient má pokračovať v antikoagulačnej liečbe počas liečby lenalidomidom.

Plúcna hypertenzia

U pacientov liečených lenalidomidom boli hlásené prípady pľúcnej hypertenzie, niektoré fatálne. Pred zahájením liečby a počas liečby lenalidomidom sa má zdravotný stav pacientov zhodnotiť pre prejavy a príznaky základného kardiopulmonálneho ochorenia.

Neutropénia a trombocytopénia

Hlavné toxicity obmedzujúce dávku lenalidomidu zahŕňajú neutropéniu a trombocytopéniu. Na začiatku liečby, každý týždeň počas prvých 8 týždňov liečby lenalidomidom a následne každý mesiac sa má vyšetriť kompletný krvný obraz vrátane diferenciálneho počtu leukocytov, počtu trombocytov, hladiny hemoglobínu a hematokritu kvôli sledovaniu cytopénií. U pacientov s lymfómom z plášťových buniek má byť sledovanie v 3. a 4. cykle každé dva týždne a následne na začiatku každého cyklu. Môže byť potrebné prerušenie a/alebo zníženie dávky (pozri časť 4.2).

V prípade neutropénie má lekár pri liečbe pacienta zvážiť použitie rastových faktorov. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili febrilné epizódy.

Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a príznaky krvácania, vrátane petechií a epistaxy, najmä u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky náchylné na vyvolanie krvácania (pozri časť 4.8, Hemoragické poruchy).

Pri súbežnom podávaní lenalidomidu s inými myelosupresívnymi látkami sa má postupovať s opatnosťou.

- Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí podstúpili ASCT, liečení udržiavacou dávkou lenalidomidu

Nežiaduce reakcie v štúdiu CALGB 100104 obsahovali udalosti hlásené po vysokej dávke melfalánu a ASCT (HDM/ASCT) a tiež udalosti z obdobia udržiavacej liečby. Druhá analýza identifikovala udalosti, ktoré sa vyskytli po začatí udržiavacej liečby. V štúdiu IFM 2005-02 boli nežiaduce reakcie len z obdobia udržiavacej liečby.

Celkovo bola neutropénia 4. stupňa pozorovaná v skupinách s udržiavacou dávkou lenalidomidu vo zvýšenej miere v porovnaní so skupinami s placebom v udržiavacej terapii v dvoch štúdiách hodnotiacich lenalidomid v udržiavacej dávke u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT (32,1 % vs. 26,7% (16,1 % vs 1,8 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 16,4 % vs 0,7 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí). Neutropénia ako nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou, vedúca k prerušeniu liečby lenalidomidom, bola hlásená u 2,2 % pacientov v CALGB 100104 a 2,4 % pacientov v IFM 2005-02 v uvedenom poradí. Febrilná neutropénia 4. stupňa bola hlásená s podobnou frekvenciou v skupinách s udržiavacou dávkou lenalidomidu v porovnaní so skupinami s placebom v udržiavacej terapii v oboch štúdiách (0,4 % vs 0,5 % (0,4 % vs 0,5 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 0,3 % vs 0 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí. Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili febrilné epizódy, môže byť potrebné prerušenie liečby a/alebo zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa bola pozorovaná so zvýšenou frekvenciou v skupinách s udržiavacou dávkou lenalidomidu v porovnaní so skupinami s placebom v udržiavacej terapii v štúdiách hodnotiacich lenalidomid v udržiavacej dávke u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT (37,5 % vs 30,3 % (17,9 % vs 4,1 % po začiatku

udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 13,0 % vs 2,9 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí). Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a symptómy krvácania, vrátane petechií a epistaxy, najmä u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky náchylné na vyvolanie krvácania (pozri časť 4.8, Hemoragické poruchy).

- Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí niesú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

Neutropénia stupňa 4 sa pozorovala v nízkej frekvencii v ramene s lenalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (RVd) v porovnaní s ramenom Rd s komparátorom (2,7 % oproti 5,9 %) v štúdií SWOG S0777. Febrilná neutropénia stupňa 4 bola hlásená s podobnou frekvenciou v ramene RVd a v ramene Rd (0,0 % oproti 0,4 %). Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite nahlásili febrilné epizódy; môže byť potrebné liečbu prerušiť a/alebo redukovat dávku (pozri časť 4.2).

Trombocytopénia stupňa 3 a 4 sa pozorovala vo vyššej frekvencii v ramene RVd v porovnaní s ramenom Rd s komparátorom (17,2 % oproti 9,4 %).

- Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu

Neutropénia 4. stupňa bola pozorovaná v menšej miere v skupinách s lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom ako v kontrolnej skupine (8,5 % pri Rd [kontinuálna liečba] a Rd18 [liečba počas 18 štvrtýždňových cyklov] v porovnaní s 15 % v skupine melfalán/prednizón/talidomid, pozri časť 4.8). Epizódy febrilnej neutropénie 4. stupňa boli v súlade s kontrolnou skupinou (0,6 % pri Rd a Rd18 u pacientov liečených lenalidomidom/ dexametazónom v porovnaní s 0,7 % v skupine melfalán/prednizón/talidomid, pozri časť 4.8).

Trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa bola pozorovaná v menšej miere v skupinách Rd a Rd18 ako v kontrolnej skupine (8,1 % vs 11,1 %, v uvedenom poradí).

- Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Kombinácia lenalidomidu s melfalánom a prednizónom v klinických štúdiách u novodiagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyššou incidenciou neutropénie 4. stupňa (34,1 % v skupine melfalán, prednizón a lenalidomid nasledované lenalidomidom [MPR + R] a u pacientov liečených melfalánom, prednizónom a lenalidomidom nasledované placebom [MPR + p], v porovnaní s 7,8 % u pacientov liečených MPp + p; pozri časť 4.8). Febrilné epizódy neutropénie 4. stupňa boli pozorované zriedkavo (1,7 % u pacientov liečených MPR + R/MPR + p v porovnaní s 0,0 % u MPp + p liečených pacientov; pozri časť 4.8).

Kombinácia lenalidomidu s melfalánom a prednizónom u pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyššou incidenciou trombocytopénie 3. a 4. stupňa (40,4 % u pacientov liečených MPR+R/MPR+p v porovnaní s 13,7 % u pacientov liečených MPp+p; pozri časť 4.8).

- Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou sa spája s vyšším výskytom neutropénie 4. stupňa (u 5,1 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,6 % pacientov liečených placebom/dexametazónom; pozri časť 4.8). Prípady febrilnej neutropénie 4. stupňa boli u pacientov pozorované zriedkavo (u 0,6 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,0 % pacientov liečených placebom/dexametazónom; pozri časť 4.8).

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom sa spája s vyšším výskytom trombocytopénie 3. a 4. stupňa (u 9,9 % a 1,4 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 2,3 % a 0,0 % pacientov liečených placebom/dexametazónom; pozri časť 4.8).

- Myelodysplastický syndróm

Liečba lenalidomidom u pacientov s myelodysplastickým syndrómom je spojená s vyššou incidenciou neutropénie 3. a 4. stupňa a trombocytopénie v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pozri časť 4.8).

- Lymfóm z plášťových buniek

Liečba lenalidomidom u pacientov s lymfómom z plášťových buniek je spojená s vyššou incidenciou neutropénie 3. a 4. stupňa v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine (pozri časť 4.8).

- Folikulárny lymfóm

U pacientov s folikulárnym lymfómom je kombinácia lenalidomidu a rituximabu spájaná s vyššou incidenciou neutropénie 3. alebo 4. stupňa v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom/rituximabom. Febrilná neutropénia a trombocytopénia 3. alebo 4. stupeň boli pozorované častejšie v skupine s lenalidomidom/rituximabom (pozri časť 4.8).

Poruchy činnosti štítnej žľazy

Pozorovali sa prípady hypotyreózy a hypertyreózy. Pred začatím liečby sa odporúča optimalizovať kontrolu pridružených (komorbidných) ochorení, ktoré ovplyvňujú činnosť štítnej žľazy. Odporúča sa základné počiatočné a potom priebežné monitorovanie činnosti štítnej žľazy.

Periférna neuropatia

Lenalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom, ktorý je známy spôsobovaním závažnej periférnej neuropatie. Pri liečbe novo diagnostikovaného mnohopočetného myelómu lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom alebo melfalánom a prednizónom alebo lenalidomidom v monoterapii alebo pri dlhodobom použití lenalidomidu sa nepozorovalo žiadne zvýšenie periférnej neuropatie.

Kombinácia lenalidomidu s intravenóznym bortezomibom a dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyššou frekvenciou periférnej neuropatie. Frekvencia bola nižšia, ak sa bortezomib podával subkutánne. Dodatočné informácie pozri v časti 4.8 a SPC bortezomibu.

Reakcia vzplanutia nádoru a syndróm z rozpadu nádoru

Keďže má lenalidomid antineoplastický účinok, môžu sa vyskytnúť komplikácie spôsobené syndrómom z rozpadu nádoru (TLS, *tumour lysis syndrome*). Hlásili sa prípady TLS a reakcie vzplanutia tumoru (*tumour flare reaction*, TFR) vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). V priebehu liečby lenalidomidom boli pozorované smrteľné prípady TLS. Pacienti s rizikom TLS a TFR sú tí, ktorí vykazovali pred liečbou vysokú nádorovú záťaž. U týchto pacientov je pri začatí liečby lenalidomidom potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať, najmä počas prvého cyklu alebo počas zvyšovania dávky a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

- Lymfóm z plášťových buniek

Je odporúčané pozorné sledovanie a vyhodnotenie TFR. U pacientov s lymfómom z plášťových buniek s vysokým medzinárodným prognostickým indexom (*International Prognostic Index*, IPI) v čase diagnózy alebo s tzv. bulky disease (najmenej 1 lézia ≥ 7 cm v najdlhšom priemere) pred začiatkom liečby existuje riziko TFR. Reakcia vzplanutia tumoru môže napodobňovať progresiu ochorenia (*progression of disease*, PD). Pacienti v štúdiách MCL-002 a MCL-001, ktorí mali 1. a 2. stupeň TFR boli liečení kortikosteroidmi, nesteroidnými antiflogistikami (NSAID) a/alebo opioidnými analgetikami v rámci symptomatickej liečby TFR. Rozhodnutie použiť terapeutické opatrenia pri TFR má byť urobené po starostlivom vyhodnotení klinického stavu individuálneho pacienta (pozri časti 4.2 a 4.8).

- Folikulárny lymfóm

Je odporúčané pozorné sledovanie a vyhodnotenie TFR. Vzplanutie tumoru môže napodobňovať PD. Pacienti, ktorí mali 1. a 2. stupeň TFR, boli liečení kortikosteroidmi, NSAID a/alebo opioidnými analgetikami v rámci symptomatickej liečby TFR. Rozhodnutie použiť terapeutické opatrenia pri TFR má byť urobené po starostlivom vyhodnotení klinického stavu individuálneho pacienta (pozri časti 4.2 a 4.8).

Je odporúčané pozorné sledovanie a vyhodnotenie TFR. Navyše k týždenným kontrolám biochemického panelu majú byť pacienti v prvom cykle alebo dlhšie, podľa klinickej indikácie, dostatočne hydratovaní a užívať profylaxiu TLS (pozri časti 4.2 a 4.8).

Nádorová záťaž

- Lymfóm z plášťových buniek

Pokiaľ sú dostupné iné možnosti liečby, lenalidomid sa neodporúča na liečbu pacientov s vysokou nádorovou záťažou.

Skoré úmrtie

V štúdiu MCL-002 bol celkovo zjavný nárast skorého úmrtia (do 20 týždňov). U pacientov s vysokou nádorovou záťažou pred liečbou existuje zvýšené riziko skorého úmrtia; v ramene s lenalidomidom bolo pozorovaných 16/81 (20 %) skorých úmrtí a v kontrolnom ramene 2/28 (7 %) skorých úmrtí. V 52. týždni boli zodpovedajúce údaje 32/81 (40 %) a 6/28 (21 %) (pozri časť 5.1).

Nežiaduce účinky

Počas 1. liečebného cyklu štúdie MCL-002 bola liečba ukončená u 11/81 (14 %) pacientov s vysokou nádorovou záťažou v ramene s lenalidomidom oproti 1/28 (4 %) v kontrolnej skupine. Hlavným dôvodom ukončenia liečby u pacientov s vysokou nádorovou záťažou počas 1. liečebného cyklu v ramene s lenalidomidom boli nežiaduce účinky, 7/11 (64 %).

Z toho dôvodu majú byť pacienti s vysokou nádorovou záťažou starostlivo sledovaní z hľadiska nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8) vrátane prejavov reakcie vzplanutia tumoru (TFR). Ohľadne úpravy dávky pri TFR pozrite časť 4.2.

Vysoká nádorová záťaž bola definovaná ako najmenej jedna lézia s priemerom ≥ 5 cm alebo 3 lézie s priemerom ≥ 3 cm.

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

U pacientov liečených lenalidomidom boli hlásené prípady alergických reakcií vrátane angioedému, anafylaktickej reakcie a závažných kožných reakcií vrátane SJS, TEN a DRESS (pozri časť 4.8). Predpisujúci lekári majú pacientov informovať o prejavoch a príznakoch týchto reakcií a povedať im, aby v prípade rozvoja týchto príznakov ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť. Podávanie lenalidomidu sa musí ukončiť pri výskyte angioedému, anafylaktickej reakcie, exfoliatívnom alebo bulóznom výseve alebo pri podozrení na SJS, TEN alebo DRESS a nesmie sa obnoviť po ukončení liečby kvôli týmto reakciám. Je potrebné zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby lenalidomidom v prípade inej formy kožnej reakcie v závislosti od jej závažnosti. Pacienti, u ktorých sa objavila v minulosti alergická reakcia pri liečbe talidomidom, sa majú starostlivo sledovať, pretože v literatúre bola popísaná možná skrížená reakcia medzi lenalidomidom a talidomidom. Pacienti s anamnézou závažného kožného výsevu v súvislosti s liečbou talidomidom sa nemajú liečiť lenalidomidom.

Ďalšie primárne malignity

V klinických štúdiách u pacientov s predchádzajúcou liečbou myelómu užívajúcich lenalidomid/dexametazón (3,98 na 100 osoborokov) bol pozorovaný nárast ďalších primárnych malignít (SPM) v porovnaní s kontrolnou skupinou (1,38 na 100 osoborokov). Neinvazívne SPM predstavovali bazocelulárny alebo spinocelulárny karcinóm kože. Väčšinu invazívnych SPM tvorili solídne tumory.

V klinických štúdiách u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, bolo pozorované 4,9-násobné zvýšenie miery incidencie hematologických SPM (prípady AML, MDS) u pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s melfalánom a prednizónom do progresie (1,75 na 100 osoborokov) v porovnaní s melfalánom v kombinácii s prednizónom (0,36 na 100 osoborokov).

2,12-násobné zvýšenie miery incidencie solídnych tumorov SPM bolo pozorované u pacientov užívajúcich lenalidomid (9 cyklov) v kombinácii s melfalánom a prednizónom (1,57 na 100 osoborokov) v porovnaní s melfalánom v kombinácii s prednizónom (0,74 na 100 osoborokov).

U pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s dexametazónom do progresie alebo počas 18 mesiacov nebola miera incidencie hematologických SPM (0,16 na 100 osoborokov) zvýšená v porovnaní s talidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom (0,79 na 100 osoborokov).

1,3-násobné zvýšenie miery incidencie solídnych tumorov SPM bolo pozorované u pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s dexametazónom do progresie alebo počas 18 mesiacov (1,58 na 100 osoborokov) v porovnaní s talidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom (1,19 na 100 osoborokov).

U pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali lenalidomid s bortezomibom a dexametazónom, bola intenzita výskytu hematologickej SPM 0,00 – 0,16 na 100 osoborokov a intenzita výskytu solídnych tumorov SPM 0,21 – 1,04 na 100 osoborokov.

Zvýšené riziko ďalších primárnych malignít spojené s lenalidomidom je relevantné aj v rámci NDMM po transplantácii kmeňových buniek. Hoci toto riziko nie je ešte úplne charakterizované, musí sa vziať do úvahy pri zvažovaní a používaní lenalidomidu v tomto nastavení.

Incidenca výskytu hematologických malignít, a to najmä AML, MDS a B-bunkových malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu), bola 1,31 na 100 osoborokov v skupinách s lenalinomidom a 0,58 na 100 osoborokov v skupinách s placebom (1,02 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT vystavených lenalinomidu a 0,60 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT nevystavených lenalidomidu). Incidenca výskytu solídnych tumorov SPM bola 1,36 na 100 osoborokov v skupinách s lenalinomidom a 1,05 na 100 osoborokov v skupinách s placebom (1,26 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT vystavených lenalidomidu a 1,60 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT nevystavených lenalidomidu).

Pred začiatkom liečby lenalidomidom, v kombinácii s melfalánom alebo ihneď po vysokých dávkach melfalánu a ASCT, sa musí zvážiť riziko výskytu hematologických SPM. Lekári majú starostlivo zhodnotiť stav pacientov pred a počas liečby použitím štandardného skríningu pre výskyt SPM a začať liečbu podľa indikácie.

Progresia do akútnej myeloidnej leukémie u MDS s nízkym a intermediárnym-1 rizikom

- Karyotyp

Východiskový stav vrátane komplexnej cytogenetiky je spojený s progresiou do AML u jedincov, ktorí sú závislí od transfúzie a majú cytogenetickú abnormalitu – deléciu 5q. V kombinovanej analýze dvoch klinických štúdií s lenalidomidom pri myelodysplastickom syndróme s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom, pacienti s komplexnou cytogenetikou mali najvyššie odhadované 2-ročné kumulatívne riziko progresie do AML (38,6 %). Odhadovaná 2-ročná miera progresie do AML u pacientov s izolovanou deléciou 5q bola 13,8 %, v porovnaní so 17,3 % u pacientov s deléciou 5q a jednou ďalšou cytogenetickou abnormalitou.

V dôsledku toho, pomer prínosu a rizika lenalidomidu, keď je MDS spojený s deléciou 5q a komplexnou cytogenetikou, nie je známy.

- Stav TP53

Mutácia TP53 je prítomná u 20 až 25 % pacientov s nízkym rizikom MDS s deléciou 5q a súvisí s vyšším rizikom progresie do akútnej myeloidnej leukémie (AML). V post-hoc analýze údajov z klinickej štúdie s lenalidomidom pri myelodysplastickom syndróme s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom (MDS-004) bola odhadovaná 2-ročná miera progresie do AML 27,5 % u pacientov s IHC-p53 pozitivitou (1 % hraničná hodnota silného zafarbenia jadra s použitím imunohistochemického stanovenia proteínu p53 ako náhradného ukazovateľa pre určenie stavu mutácie TP53) a 3,6 % u pacientov s IHC-p53 negativitou ($p = 0,0038$); (pozri časť 4.8).

Progresia do iných malignít pri lymfóme z plášťových buniek

U lymfómu z plášťových buniek boli identifikované riziká AML, B- bunkových malignít a nemelanómového karcinómu kože (NMSC).

Druhé primárne malignity u folikulárneho lymfómu

V štúdiách u pacientov s relabovaným/refraktérnym iNHL vrátane folikulárneho lymfómu nebolo pozorované zvýšené riziko SPM v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní so skupinou s placebom/rituximabom. Hematologické SPM sa u AML objavili v skupine s lenalidomidom/rituximabom u 0,29 na 100 osoborokov v porovnaní s 0,29 na 100 osoborokov u pacientov užívajúcich placebo/rituximab. Frekvencia výskytu SPM hematologických a solídnych tumorov (okrem nemelanómových rakovín kože) bola 0,87 na 100 osoborokov v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 1,17 na 100 osoborokov u pacientov užívajúcich placebo/rituximab s mediánom sledovania 30,59 mesiacov (rozmedzie 0,6 až 50,9 mesiacov).

Identifikovaným rizikom sú nemelanómové kožné nádory, ktoré zahŕňajú skvamózne karcinómy kože alebo bazocelulárne karcinómy.

Lekári majú u pacientov sledovať vývoj SPM. Pri zvažovaní liečby lenalidomidom by mali byť zohľadnené oba faktory, potenciálny benefit lenalidomidu aj riziko SPM.

Poruchy pečene

U pacientov liečených lenalidomidom v kombinovanej liečbe sa zaznamenalo zlyhanie pečene vrátane fatálnych prípadov: akútne zlyhanie pečene, toxická hepatitída, cytolytická hepatitída, cholestatická hepatitída a zmiešaná cytolytická/cholestatická hepatitída. Mechanizmus závažnej liekom indukovanej hepatotoxicity zostáva neznámy, hoci v niektorých prípadoch môže byť rizikovým faktorom predošlé vírusové ochorenie pečene, zvýšené východiskové hodnoty pečeňových enzýmov a možno liečba antibiotikami.

Abnormálne výsledky testov funkcie pečene boli hlásené často a boli zvyčajne asymptomatické a po prerušení užívania reverzibilné. Po úprave parametrov na východiskové hodnoty sa môže zvážiť liečba nižšou dávkou.

Lenalidomid sa vylučuje obličkami. Je dôležité upraviť dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek, aby sa predišlo plazmatickým hladinám, ktoré môžu zvýšiť riziko hematologických nežiaducich účinkov alebo hepatotoxicity. Odporúča sa sledovanie funkcie pečene, predovšetkým v prípade prekonanej alebo súbežnej vírusovej infekcie pečene alebo keď sa lenalidomid kombinuje s liekmi, u ktorých je známa súvislosť s dysfunkciou pečene.

Infekcie s neutropéniou alebo bez neutropénie

Pacienti s mnohopočetným myelómom sú náchylnejší k rozvoju infekcie, vrátane pneumónie. Vyšší výskyt infekcií bol pozorovaný pri lenalidomide v kombinácii s dexametazónom ako pri MPT u pacientov s NDMM, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, a s lenalidomidom v udržiavacej dávke v porovnaní s placebom u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT. Infekcie ≥ 3 . stupňa sa vyskytli v súvislosti s neutropéniou u menej ako jednej tretiny pacientov. Pacienti so známymi rizikovými faktormi pre infekcie majú byť starostlivo sledovaní. Všetci pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc ihneď pri prvých prejavoch infekcie (napr. kašeľ, horúčka, atď.), čo umožňuje skoré zvládanie a zmiernenie závažnosti stavu.

Reaktivácie vírusu

U pacientov, ktorí dostávali lenalidomid, boli hlásené prípady reaktivácie vírusu vrátane závažných prípadov reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster alebo vírusu hepatitídy B (HBV).

Niektoré prípady reaktivácie vírusu mali fatálne následky.

Niektoré prípady reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster mali za následok diseminovaný herpes zoster, meningitídu spôsobenú herpes zoster alebo očný herpes zoster, ktoré vyžadovali dočasné pozastavenie alebo trvalé ukončenie liečby lenalidomidom a adekvátnu protívírusovú liečbu.

Reaktivácia hepatitídy B bola hlásená zriedkavo u pacientov, ktorí dostávali lenalidomid a už v minulosti boli infikovaní vírusom hepatitídy B. U niektorých z týchto prípadov došlo k progresii do akútneho zlyhania pečene, čo malo za následok prerušenie liečby lenalidomidom a adekvátnu protívírusovú liečbu. Pred začiatkom liečby lenalidomidom sa má stanoviť stav vírusu hepatitídy B. U pacientov s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom so špecializáciou na liečbu hepatitídy B. Lenalidomid sa má používať s opatrnosťou u pacientov s predchádzajúcou infekciou HBV, vrátane pacientov pozitívnych na protilátky anti-HBc, ale negatívnych na HBsAg. U týchto pacientov sa počas liečby majú pozorne sledovať prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie.

- Pacienti s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom

Bola pozorovaná vyššia miera intolerancie (3. alebo 4. stupeň nežiaducich účinkov, závažných nežiaducich účinkov, prerušenia liečby) u pacientov vo veku >75 rokov, ISS stupňa III, ECOG PS ≤ 2 alebo CLcr <60 ml/min, keď sa lenalidomid podával v kombinácii. Starostlivo má byť posúdená schopnosť pacientov tolerovať lenalidomid v kombinácii s prihliadnutím na vek, ISS stupeň III, ECOG PS ≤ 2 alebo CLcr <60 ml/min (pozri časti 4.2 a 4.8).

Sivý zákal

Sivý zákal bol hlásený s vyššou frekvenciou u pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s dexametazónom, najmä pri dlhotrvajúcom užívaní. Odporúča sa pravidelné monitorovanie zrakovej schopnosti.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

Pri užívaní lenalidomidu boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) vrátane fatálnych prípadov. PML bola hlásená niekoľko mesiacov až niekoľko rokov po začatí liečby lenalidomidom. Prípady boli všeobecne hlásené u pacientov užívajúcich súbežne dexametazón alebo predchádzajúcu liečbu inou imunosupresívnou chemoterapiou. Lekári by mali sledovať pacientov v pravidelných intervaloch a mali by zvážiť možnosť PML v diferenciálnej diagnostike u pacientov s novými alebo zhoršujúcimi sa neurologickými symptómami a s kognitívnymi alebo behaviorálnymi príznakmi alebo prejavmi. Pacientom je ďalej potrebné odporučiť, aby informovali svojho partnera alebo ošetrovateľa o svojej liečbe, pretože si môžu všimnúť príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

Vyšetrenie na PML by malo zahŕňať neurologické vyšetrenie, zobrazovacie vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou a analýzu mozgovomiechového moku na DNA vírus JC (JCV) pomocou polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) alebo biopsiu mozgu s následným testom na JCV. Negatívny výsledok PCR na JCV nevylučuje PML. Pokiaľ nemožno stanoviť inú diagnózu, môžu byť potrebné ďalšie sledovanie a hodnotenie.

V prípade podozrenia na PML musí byť ďalšie podanie lieku pozastavené, kým nebude PML vylúčená. Pokiaľ bude PML potvrdená, musí byť liečba lenalidomidom trvalo ukončená.

Laktózová intolerancia

Tvrde kapsuly Lenalidomide Accord obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Erytropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvýšiť riziko trombózy, ako napríklad hormonálna substitučná liečba, sa majú používať s opatnosťou u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorým sa podáva lenalidomid s dexametazónom (pozri časti 4.4 a 4.8).

Perorálna antikoncepcia

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s perorálnou antikoncepciou. Lenalidomid nie je induktor enzýmov. V *in vitro* štúdií s ľudskými hepatocyty lenalidomid v rôznych skúmaných koncentráciách neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP3A4/5. Preto sa neočakáva indukcia vedúca k zníženej účinnosti liekov vrátane hormonálnej antikoncepcie, ak sa lenalidomid podáva samostatne. Dexametazón je však liečivo známe ako slabý až stredne silný induktor enzýmu CYP3A4 a pravdepodobne pôsobí aj na ďalšie enzýmy aj transportné proteíny. Nemožno vylúčiť zníženie účinnosti perorálnej antikoncepcie počas liečby. Musia sa prijať účinné opatrenia na prevenciu tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).

Warfarín

Súbežné podávanie opakovaných 10 mg dávok lenalidomidu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku jednorazovej dávky R- a S-warfarínu. Súbežné podanie jednorazovej dávky 25 mg warfarínu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku lenalidomidu. Nie je však známe, či nedochádza k interakcii v klinickej praxi (kombinovaná liečba s dexametazónom). Dexametazón je slabý až stredne silný induktor enzýmov a jeho účinok na warfarín nie je známy. Počas liečby sa odporúča starostlivé sledovanie koncentrácie warfarínu.

Digoxín

Súbežné podávanie lenalidomidu v dávke 10 mg jedenkrát denne zvýšilo expozíciu digoxínu (0,5 mg, jednorazová dávka) v plazme o 14 % s 90 % intervalom spoľahlivosti (IS) [0,52 % – 28,2 %]. Nie je známe, či bude tento vplyv pri klinickom použití (vyššie dávky lenalidomidu a súbežná liečba dexametazónom) odlišný. Preto sa počas liečby lenalidomidom odporúča sledovať koncentrácie digoxínu.

Statíny

Pri podávaní statínov s lenalidomidom bolo pozorované zvýšené riziko rabdomyolýzy, ktoré je pravdepodobne aditívne. Najmä počas prvých týždňov liečby je preto vhodné zvýšené klinické a laboratórne sledovanie.

Dexametazón

Súbežné podávanie jednorazovej dávky alebo opakovaných dávok dexametazónu (40 mg jedenkrát denne) nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku opakovaných dávok lenalidomidu (25 mg jedenkrát denne).

Interakcie s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp)

In vitro je lenalidomid substrátom P-gp, nie je však inhibítorom P-gp. Súbežné podávanie opakovaných dávok silného inhibítora P-gp chinidínu (600 mg, dvakrát denne) alebo mierneho inhibítora/substrátu P-gp temsirolimu (25 mg) nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku lenalidomidu (25 mg). Súbežné podávanie lenalidomidu nemení farmakokinetiku temsirolimu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

S ohľadom na teratogénny potenciál sa musí lenalidomid predpisovať v súlade s Programom prevencie tehotenstva (pozri časť 4.4), pokiaľ neexistuje spoľahlivý dôkaz, že pacientka nemôže otehotnieť.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak dôjde u ženy liečenej lenalidomidom ku gravidite, liečba sa musí ukončiť a pacientka má byť odporučená k lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami z odboru teratológie, ktorý poskytne zhodnotenie a poradenstvo. Ak dôjde ku gravidite u partnerky pacienta liečeného lenalidomidom, jeho partnerka má byť odporučená k lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami z odboru teratológie, ktorý poskytne zhodnotenie a poradenstvo.

Počas liečby je lenalidomid prítomný v ľudskej sperme vo veľmi malom množstve a u zdravých jedincov je nedetekovateľný v ľudskej sperme 3 dni po ukončení jeho užívania (pozri časť 5.2). V rámci prevencie a vzhľadom na osobitné populácie s predĺženou elimináciou, ako napr. pri poruche funkcie obličiek, majú všetci muži užívajúci lenalidomid používať kondómy počas celého trvania liečby, počas jej prerušenia a počas 1 týždňa po ukončení liečby, ak je ich partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva antikoncepciu.

Gravidita

Lenalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je liečivo so známym teratogénnym účinkom u ľudí, ktoré spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby.

U opíc spôsobil lenalidomid malformácie podobné tým, ktoré boli popísané pre talidomid (pozri časť 5.3). Z tohto dôvodu sa očakáva teratogénny účinok lenalidomidu a lenalidomid je počas gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Nie je známe, či sa lenalidomid vylučuje do ľudského materského mlieka. Dojčenie sa má preto počas liečby lenalidomidom prerušiť.

Fertilita

Štúdie fertility u potkanov s lenalidomidom v dávkach až 500 mg/kg (približne 200 až 500- násobok dávok pre človeka, 25 mg a 10 mg, v tomto poradí, podľa povrchu tela) nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu ani žiadnu rodičovskú toxicitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lenalidomid má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní lenalidomidu sa pozorovali príznaky ako je únava, závrat, ospalosť, vertigo a rozmazané videnie. Preto sa pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí podstúpili ASCT, liečení lenalidomidom v udržiavacej dávke

Na stanovenie nežiaducich reakcií v štúdiu CALGB 100104 sa použil konzervatívny prístup. Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 obsahovali udalosti hlásené po liečbe HDM/ASCT a tiež udalosti z obdobia udržiavacej liečby. Z druhej analýzy, ktorá identifikovala udalosti, ktoré sa vyskytli po začiatku udržiavacej liečby vyplýva, že frekvencie uvedené v tabuľke 1 môžu byť vyššie ako skutočne pozorované počas obdobia udržiavacej liečby. V štúdiu IFM 2005-02 boli nežiaduce reakcie len z obdobia udržiavacej liečby.

Závažné vedľajšie účinky pozorované častejšie ($\geq 5\%$) pri udržiavacej dávke lenalidomidu než pri placebe boli:

- pneumónia (10,6 %, kombinovaný termín) z IFM 2005-02,
- pľúcne infekcie (9,4 % (9,4 % po začiatku udržiavacej liečby)) z CALGB 100104.

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiu IFM 2005-02 častejšie pri udržiavacej dávke lenalidomidu než pri placebe boli neutropénia (60,8 %), bronchitída (47,4 %), hnačka (38,9 %), nazofaryngitída (34,8 %), svalové kŕče (33,4 %), leukopénia (31,7 %), asténia (29,7 %), kašeľ (27,3 %), trombocytopénia (23,5 %), gastroenteritída (22,5 %) a horúčka (20,5 %).

Nežiaduce účinky pozorované v štúdiu CALGB 100104 častejšie pri udržiavacej dávke lenalidomidu než pri placebe boli neutropénia (79,0 % (71,9 % po začiatku udržiavacej liečby)), trombocytopénia (72,3 % (61,6 %)), hnačka (54,5 % (46,4 %)), vyrážky (31,7 % (25,0 %)), infekcie horných dýchacích ciest (26,8 % (26,8 %)), únava (22,8 % (17,9 %)), leukopénia (22,8 % (18,8 %)) a anémia (21,0 % (13,8 %)).

Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

Závažné nežiaduce reakcie, ktoré sa v štúdiu SWOG SO777 pozorovali častejšie ($\geq 5\%$) pri lenalidomide v kombinácii s bortezomibom podávaným intravenózne a dexametazónom než pri lenalidomide v kombinácii s dexametazónom boli:

- hypotenzia (6,5 %), pľúcna infekcia (7,5 %), dehydratácia (5,0 %)

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pri lenalidomide v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom pozorovali častejšie, ako pri lenalidomide v kombinácii s dexametazónom boli: únava (73,7 %), periférna neuropatia (71,8 %), trombocytopénia (57,6 %), zápcha (56,1 %), hypokalcémia (50,0 %).

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu

Závažné vedľajšie účinky pozorované častejšie ($\geq 5\%$) s lenalidomidom v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu (Rd a Rd18), než s melfalánom, prednizónom a talidomidom (MPT) boli:

- pneumónia (9,8 %)
- zlyhanie obličiek (vrátane akútneho) (6,3 %)

Nežiaduce účinky pozorované častejšie pri Rd alebo Rd18 než pri MPT boli: hnačka (45,5 %), únava (32,8 %), bolesť chrbta (32,0 %), asténia (28,2 %), nespavosť (27,6 %), výsev (24,3 %), zníženie chuti do jedla (23,1 %), kašeľ (22,7 %), horúčka (21,4 %), a svalové kŕče (20,5 %).

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Závažné vedľajšie účinky pozorované častejšie ($\geq 5\%$) pri melfaláne, prednizóne a lenalidomide nasledované udržiavacou dávkou lenalidomidu (MPR + R), alebo pri melfaláne prednizóne a lenalidomide nasledované placebom (MPR + p) než pri melfaláne, prednizóne a placebe nasledované placebom (MPp + p) boli:

- febrilná neutropénia (6,0%)
- anémia (5,3%)

Nežiaduce účinky pozorované častejšie pri MPR + R alebo pri MPR + p než pri MPp + p boli: neutropénia (83,3 %), anémia (70,7 %), trombocytopénia (70,0 %), leukopénia (38,8 %), zápcha (34,0 %), hnačka (33,3 %), výsev (28,9 %), horúčka (27,0 %), periférny edém (25,0 %), kašeľ (24,0 %), zníženie chuti do jedla (23,7 %), a asténia (22,0 %).

Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

V dvoch štúdiách fázy 3 kontrolovaných placebom, bolo 353 pacientov s mnohopočetným myelómom vystavených kombinácii lenalidomidu/dexametazónu a 351 kombinácii placebo/dexametazónu.

Najzávažnejšie nežiaduce účinky pozorované častejšie pri kombinácii lenalidomid/dexametazón ako pri kombinácii placebo/dexametazón boli:

- venóznym tromboembolizmus (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia); (pozri časť 4.4)
- neutropénia 4. stupňa (pozri časť 4.4)

Pozorované nežiaduce účinky, ktoré sa častejšie vyskytli pri kombinácii lenalidomidu a dexametazónu, než pri kombinácii placebo a dexametazónu v súhrne klinických štúdií s mnohopočetným myelómom (MM-009 a MM-010), boli únava (43,9 %), neutropénia (42,2 %), zápcha (40,5 %), hnačka (38,5 %), svalové kŕče (33,4 %), anémia (31,4 %), trombocytopénia (21,5 %) a kožný výsev (21,2 %).

Myelodysplastický syndróm

Celkový bezpečnostný profil lenalidomidu u pacientov s myelodysplastickým syndrómom je založený na údajoch od celkovo 286 pacientov z jednej štúdie fázy 2 a jednej štúdie fázy 3 (pozri časť 5.1). V štúdií fázy 2 všetci 148 pacienti dostávali liečbu lenalidomidom. V štúdií fázy 3 dostávalo 69 pacientov 5 mg lenalidomidu, 69 pacientov 10 mg lenalidomidu a 67 pacientov dostávalo placebo v priebehu dvojito zaslepenej fázy štúdie.

Väčšina nežiaducich účinkov sa zvyčajne vyskytovala v priebehu prvých 16 týždňov liečby lenalidomidom.

Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú:

- venóznym tromboembolizmus (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia); (pozri časť 4.4)
- neutropéniu 3. alebo 4. stupňa, febrilnú neutropéniu a trombocytopéniu 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.4).

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali častejšie v skupinách s lenalidomidom v porovnaní s kontrolnou skupinou v štúdií fázy 3, boli neutropénia (76,8 %), trombocytopénia (46,4 %), hnačka (34,8 %), zápcha (19,6 %), nauzea (19,6 %), pruritus (25,4 %), kožný výsev (18,1 %), únava (18,1 %) a svalové spazmy (16,7 %).

Lymfóm z plášťových buniek

Celkový bezpečnostný profil lenalidomidu u pacientov s lymfómom z plášťových buniek je založený na údajoch od celkovo 254 pacientov z fázy 2 randomizovanej, kontrolovanej štúdie MCL-002 (pozri časť 5.1). Navyše sú v tabuľke 3 zahrnuté nežiaduce účinky z podpornej štúdie MCL-001.

Závažné nežiaduce reakcie boli pozorované častejšie v štúdií MCL-002 (s rozdielom najmenej 2 percentových bodov) v skupine liečenej lenalidomidom v porovnaní s kontrolnou skupinou:

- neutropénia (3,6 %)
- pľúcna embólia (3,6 %)
- hnačka (3,6 %)

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytovali častejšie v skupine s lenalidomidom v porovnaní s kontrolnou skupinou v štúdií MCL-002, boli neutropénia (50,9 %), anémia (28,7 %), hnačka (22,8 %), únava (21,0 %), zápcha (17,4 %), horúčka (16,8 %) a vyrážka (zahŕňa alergickú dermatitídu) (16,2 %)

V štúdií MCL-002 bol celkový zjavný nárast predčasného (do 20 týždňov) úmrtia. U pacientov s vysokou nádorovou záťažou pred liečbou existuje zvýšené riziko predčasného úmrtia; 16/81 (20 %) predčasných úmrtí v skupine s lenalidomidom a 2/28 (7 %) predčasných úmrtí v kontrolnej skupine. V 52. týždni boli zodpovedajúce údaje 32/81 (39,5 %) a 6/28 (21 %) (pozri časť 5.1).

Počas liečebného cyklu 1 bola u 11/81 (14 %) pacientov v skupine s lenalidomidom liečba prerušená oproti 1/28 (4 %) v kontrolnej skupine. Hlavným dôvodom prerušenia liečby u pacientov s vysokou nádorovou záťažou počas liečebného cyklu 1 v skupine s lenalidomidom boli nežiaduce účinky, 7/11 (64 %).

Vysoká nádorová záťaž bola definovaná ako najmenej jedna lézia s priemerom ≥ 5 cm alebo 3 lézie s priemerom ≥ 3 cm.

Folikulárny lymfóm

Celkový bezpečnostný profil lenalidomidu v kombinácii s rituximabom u pacientov so skôr liečeným folikulárnym lymfómom je založený na údajoch od 294 pacientoch z randomizovanej, kontrolovanej štúdie NHL-007 fázy 3. Navyše sú v tabuľke 5 zahrnuté nežiaduce reakcie z podpornej štúdie NHL-008.

Závažné nežiaduce reakcie pozorované najčastejšie v štúdii NHL-007 (s rozdielom najmenej 1 percentového bodu) v skupine liečenej lenalidomidom/rituximabom v porovnaní so skupinou liečenou placebom/rituximabom boli:

- febrilná neutropénia (2,7 %)
- pľúcna embólia (2,7 %)
- pneumónia (2,7 %)

Závažné nežiaduce reakcie pozorované v štúdii NHL-007 častejšie v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní so skupinou s placebom/rituximabom (s najmenej o 2 % vyššou frekvenciou medzi skupinami) boli neutropénia (58,2 %), hnačka (30,8 %), leukopénia (28,8 %), zápcha (21,9 %), kašeľ (21,9 %) a únava (21,9 %).

Prehľad nežiaducich účinkov v tabuľke

Nežiaduce účinky pozorované u pacientov liečených lenalidomidom sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky sú zhrnuté do príslušnej kategórie v tabuľke nižšie v závislosti na najvyššej frekvencii pozorovanej v niektorej z hlavných klinických štúdií

Tabuľkový prehľad pre monoterapiu mnohopočetného myelómu

Nasledujúca tabuľka vychádza z údajov získaných počas štúdií s NDMM u pacientov, ktorí podstúpili ASCT, liečených udržiavacou dávkou lenalidomidu. Údaje neboli upravené pre dlhšie trvanie liečby v skupinách s lenalidomidom, pokračujúcich až do progresie ochorenia, v porovnaní so skupinami s placebom v kľúčových štúdiách s mnohopočetným myelómom (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených udržiavacou dávkou lenalidomidu

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia^{◊,a}, infekcia horných dýchacích ciest, neutropenická infekcia, bronchitída[◊], chrípka[◊], gastroenteritída[◊], sínusitída, nazofaryngitída, nádcha <u>Časté</u> Infekcia[◊], infekcia močových ciest^{◊,*}, infekcia dolných dýchacích ciest, pľúcna infekcia[◊]	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia^{◊,a}, neutropenická infekcia <u>Časté</u> Sepsa^{◊,b}, bakterémia, pľúcna infekcia[◊], bakteriálne infekcia dolných dýchacích ciest, bronchitída[◊], chrípka[◊], gastroenteritída[◊], herpes zoster[◊], infekcia[◊]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<u>Časté</u> Myelodysplastický syndróm^{◊,*}	
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia^{^,◊}, febrilná neutropénia^{^,◊}, trombocytopénia^{^,◊}, anémia, leukopénia[◊], lymfopénia	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia^{^,◊}, febrilná neutropénia^{^,◊}, trombocytopénia^{^,◊}, anémia, leukopénia[◊], lymfopénia <u>Časté</u> Pancytopenia[◊]
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Hypokalémia	<u>Časté</u> Hypokalémia, dehydratácia
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Parestézia <u>Časté</u> Periférna neuropatia^c	<u>Časté</u> Bolesť hlavy
Poruchy ciev	<u>Časté</u> Pľúcna embólia^{◊,*}	<u>Časté</u> Hlboká žilná trombóza^{^,◊,d}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Kašeľ <u>Časté</u> Dyspnoe[◊], rinorea	<u>Časté</u> Dyspnoe[◊]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Hnačka, zápcha, bolesť brucha, nauzea <u>Časté</u> Vracanie, bolesť hornej časti brucha	<u>Časté</u> Hnačka, vracanie, nauzea

Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Veľmi časté</u> Abnormálne výsledky testov funkcie pečene	<u>Časté</u> Abnormálne výsledky testov funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Vyrážky, suchá koža	<u>Časté</u> Vyrážky, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče <u>Časté</u> Myalgia, muskuloskeletálna bolesť	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Únava, asténia, pyrexia	<u>Časté</u> Únava, asténia

[◊] Nežiaduce príhody hlásené ako závažné v klinických štúdiách u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT

* Týka sa len vážnych nežiaducich účinkov lieku

[^] Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

^a „Pneumónia“ kombinovaný termín pre skupinu nežiaducich účinkov zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: bronchopneumónia, lobárna pneumónia, pneumónia spôsobená Pneumocystis jiroveci, pneumónia, pneumónia spôsobená klebsiélou, pneumónia spôsobená legionelou, pneumónia spôsobená mykoplazmou, pneumónia spôsobená pneumokokom, pneumónia spôsobená streptokokom, vírusová pneumónia, pľúcne poruchy, pneumonitída

^b „Sepsa“ kombinovaný termín pre skupinu nežiaducich účinkov zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: bakteriálna sepsa, pneumokoková sepsa, septický šok, stafylokoková sepsa

^c „Periférna neuropatia“ kombinovaný termín pre skupinu nežiaducich účinkov zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: periférna neuropatia, periférna senzorická neuropatia, polyneuropatia

^d „Hlboká venózná trombóza“ kombinovaný termín pre skupinu nežiaducich účinkov zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: hlboká venózná trombóza, trombóza, venózná trombóza

Tabuľkový prehľad pre kombinovanú liečbu pri MM

Nasledujúca tabuľka vychádza z údajov získaných počas štúdií s mnohopočetným myelómom v kombinovanej liečbe. Údaje neboli upravené pre dlhšie trvanie liečby v skupinách s lenalidomidom, pokračujúcich až do progresie ochorenia v porovnaní s kontrolnými skupinami v kľúčových štúdiách s mnohopočetným myelómom (pozri časť 5.1).

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom, dexametazónom, alebo melfalánom a prednizónom

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia^{◊,◊◊}, infekcie horných dýchacích ciest, bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)[◊], nazofaryngitída, faryngitída, bronchitída[◊], rinitída <u>Časté</u> Sepsa^{◊,◊◊}, pľúcna infekcia^{◊◊}, infekcia močového traktu^{◊◊}, sinusitída[◊]	<u>Časté</u> Pneumónia^{◊,◊◊}, bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)[◊], celulitída[◊], sepsa^{◊,◊◊}, pľúcna infekcia^{◊◊}, bronchitída[◊], infekcia respiračného traktu^{◊◊}, infekcia močového traktu^{◊◊}, enterokolitické infekcie

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<u>Menej časté</u> Bazocelulárny karcinóm ^{^,◇} , spinocelulárny karcinóm kože ^{^,◇,*}	<u>Časté</u> Akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm, spinocelulárny karcinóm kože ^{^,◇,**} <u>Menej časté</u> T-bunková akútna leukémia, bazocelulárny karcinóm ^{^,◇} , syndróm z rozpadu nádoru
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia ^{^,◇,◇◇} , trombocytopenia ^{^,◇} , anémia [◇] , hemoragická porucha [^] , leukopénia, lymfopenia <u>Časté</u> Febrilná neutropénia ^{^,◇} , pancytopenia [◇] <u>Menej časté</u> Hemolýza, autoimunitná hemolytická anémia, hemolytická anémia	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia ^{^,◇} , trombocytopenia ^{^,◇} , anémia [◇] , leukopénia, lymfopenia <u>Časté</u> Febrilná neutropénia ^{^,◇} , pancytopenia [◇] , hemolytická anémia <u>Menej časté</u> Hyperkoagulácia, koagulopatia
Poruchy imunitného systému	<u>Menej časté</u> Hypersenzitivita [^]	
Poruchy endokrinného systému	<u>Časté</u> Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Hypokaliémia ^{◇,◇◇} , hyperglykémia, hypoglykémia, hypokalciémia [◇] , hyponatrémia [◇] , dehydratácia ^{◇◇} , znížená chuť do jedla ^{◇◇} , zníženie telesnej hmotnosti <u>Časté</u> Hypomagneziémia, hyperurikémia, hyperkalciémia ⁺	<u>Časté</u> Hypokaliémia ^{◇,◇◇} , hyperglykémia, hypokalciémia [◇] , diabetes melitus [◇] , hypofosfatémia, hyponatriémia [◇] , hyperurikémia, dna, dehydratácia ^{◇◇} , znížená chuť do jedla ^{◇◇} , zníženie telesnej hmotnosti
Psychické poruchy	<u>Veľmi časté</u> Depresia, nespavosť <u>Menej časté</u> Strata libida	<u>Časté</u> Depresia, nespavosť
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia ^{◇◇} , parestézia, závrat ^{◇◇} , tremor, dysgeúzia, bolesť hlavy <u>Časté</u> Ataxia, porucha rovnováhy, synkopa ^{◇◇} , neuralgia, dyzestézia	<u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia ^{◇◇} <u>Časté</u> Cerebrovaskulárna príhoda [◇] , závrat ^{◇◇} , synkopa, neuralgia ^{◇◇} <u>Menej časté</u> Intrakraniálne krvácanie [^] , tranzitórny ischemický atak, cerebrálna ischémia

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy oka	<u>Veľmi časté</u> Katarakta, rozmazané videnie <u>Časté</u> Znížená ostrosť videnia	<u>Časté</u> Katarakta <u>Menej časté</u> Slepota
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u> Hluchota (vrátane hypoakúzie), tinnitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Časté</u> Atriálna fibrilácia ^{◊,◊◊} , bradykardia <u>Menej časté</u> Arytmia, predĺženie QT intervalu, atriálny flutter, ventrikulárne extrasystoly	<u>Časté</u> Infarkt myokardu (vrátane akútneho) ^{^,◊} , atriálna fibrilácia ^{◊,◊◊} , kongestívne zlyhanie srdca [◊] , tachykardia, zlyhanie srdca ^{◊,◊◊} , ischemia myokardu [◊]
Poruchy ciev	<u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody [^] , predovšetkým trombóza hlbokých žíl ^{^,◊,◊◊} a pľúcna embólia ^{◊◊} hypotenzia [^] , <u>Časté</u> Hypertenzia, ekchymóza [^]	<u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody [^] , predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia ^{^,◊,◊◊} <u>Časté</u> Vaskulitída, hypotenzia ^{◊◊} , hypertenzia <u>Menej časté</u> Ischemia, periférna ischemia, trombóza intrakraniálneho venózneho sínusu
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe ^{◊,◊◊} , epistaxa [^] , kašeľ [^] <u>Časté</u> Dysfónia	<u>Časté</u> Respiračná tieseň [◊] , dyspnoe ^{◊,◊◊} , pleuritická bolesť ^{◊◊} , hypoxia ^{◊◊}
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Hnačka ^{◊,◊◊} , zápcha [◊] , bolesť brucha ^{◊,◊◊} , nauzea, vracanie ^{◊◊} , dyspepsia, sucho v ústach, stomatitída <u>Časté</u> Gastrointestinálne krvácanie (vrátane rektálneho krvácania, hemoroidálneho krvácania, krvácania z peptického vredu a gingiválneho krvácania) ^{^,◊◊} , dysfágia <u>Menej časté</u> Kolitída, zápal slepého čreva	<u>Časté</u> Gastrointestinálne krvácanie ^{^,◊,◊◊} , obštrukcia tenkého čreva ^{◊◊} , hnačka ^{◊,◊◊} , zápcha [◊] , bolesť brucha ^{◊,◊◊} , nauzea, vracanie ^{◊◊} ,

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Veľmi časté</u> Zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, zvýšenie hladín aspartátaminotransferázy <u>Časté</u> hepatocelulárne poškodenie[∞], Zvýšené hodnoty pečenných testov[∞], hyperbilirubinémia <u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene[^]	<u>Časté</u> Cholestáza[∞], hepatotoxicita, hepatocelulárne poškodenie[∞], zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, abnormálne výsledky testov funkcie pečene[∞] <u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene[^]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> <u>Výsev[∞], pruritus</u> <u>Časté</u> <u>Urtikária, hyperhidróza, suchá koža, hyperpigmentácia kože, ekzém, erytém</u> <u>Menej časté</u> <u>Liekový výsev eozinofíliou a systémovými príznakmi[∞], zmena sfarbenia kože, fotosenzitívna reakcia</u>	<u>Časté</u> Výsev[∞] <u>Menej časté</u> Liekový výsev eozinofíliou a systémovými príznakmi[∞]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Svalová slabosť[∞], svalové kŕče, bolesť v kostiach[∞], bolesť a diskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrčta^{∞,∞}), bolesť v končatinách, myalgia, artralgia[∞], artralgia[∞] <u>Časté</u> Edém kĺbov	<u>Časté</u> Svalová slabosť, bolesť v kostiach[∞], bolesť a dyskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrčta^{∞,∞}) <u>Menej časté</u> Edém kĺbov
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Veľmi časté</u> Renálne zlyhanie (vrátane akútneho)^{∞,∞} <u>Časté</u> Hematúria[^], retencia moču, inkontinencia moču <u>Menej časté</u> Získaný Fanconiho syndróm	<u>Menej časté</u> Renálna tubulárna nekróza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Časté</u> Erektálna dysfunkcia	

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Únava ^{◊,◊◊} , edém (vrátane periférneho edému), pyrexia ^{◊,◊◊} , asténia, syndróm podobný chrípke (vrátane pyrexie, kašľa, myalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti hlavy a zimnice) <u>Časté</u> Bolesť na hrudi ^{◊,◊◊} , letargia	<u>Veľmi časté</u> Únava ^{◊,◊◊} , pyrexia [◊] , asténia <u>Časté</u> Periférny edém, pyrexia ^{◊,◊◊} , asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Veľmi časté</u> Zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi <u>Časté</u> Zvýšený C-reaktívny proteín	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	<u>Časté</u> Pády, kontúzia [^]	

^{◊◊}Nežiaduce reakcie hlásené ako závažné v klinických skúšaniach u pacientov s NDMM, ktorí dostávali lenalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

[^]Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

[◊] Nežiaduce reakcie označené ako závažné v klinických skúšaniach u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom, alebo melfalánom a prednizónom

+ Platí len pre závažné nežiaduce reakcie

*Spinocelulárny karcinóm kože bol hlásený v klinických štúdiách u pacientov s mnohopočetným myelómom predtým liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s kontrolnými skupinami

** Spinocelulárny karcinóm kože bol hlásený v klinických štúdiách u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s kontrolnými skupinami

Tabuľkový prehľad pre monoterapiu

Nasledujúce tabuľky vychádzajú z údajov získaných počas hlavných štúdií v monoterapii myelodysplastického syndrómu a lymfómu z plášťových buniek.

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s myelodysplastickým syndrómom liečených lenalidomidom#

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) [◊]	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia [◊] <u>Časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) [◊] , bronchitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia ^{^,◊} , neutropénia ^{^,◊} , anémia [◊] , leukopénia	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia ^{^,◊} , neutropénia ^{^,◊} , anémia [◊] , leukopénia <u>Časté</u> Febrilná neutropénia ^{^,◊}
Poruchy endokrinného systému	<u>Časté</u> Hypotyreóza	

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla <u>Časté</u> Preťaženie organizmu železom, zníženie telesnej hmotnosti	<u>Časté</u> Hyperglykémia [◊] , znížená chuť do jedla
Psychické poruchy		<u>Časté</u> Zmeny nálad ^{◊,~}
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Závrat, bolesť hlavy <u>Časté</u> Parestézie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		<u>Časté</u> Akútny infarkt myokardu ^{^,◊} , atriálna fibrilácia [◊] , zlyhanie srdca [◊]
Poruchy ciev	<u>Časté</u> Hypertenzia, hematóm	<u>Časté</u> Venózne tromboembolické príhody, predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia ^{^,◊}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Epistaxa [^]	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Hnačka [◊] , bolesť brucha (vrátane hornej časti), nauzea, vracanie, zápcha <u>Časté</u> Sucho v ústach, dyspepsia	<u>Časté</u> Hnačka [◊] , nauzea, bolesť zubov
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Časté</u> Zvýšené hodnoty pečeňových testov	<u>Časté</u> Zvýšené hodnoty pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Výsev, suchá koža, pruritus	<u>Časté</u> Výsev, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, muskuloskeletálna bolesť (vrátane bolesti chrbta [◊] a končatín), artralgia, myalgia	<u>Časté</u> Bolesť chrbta [◊]
Poruchy obličiek a močových ciest		<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie [◊]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť, periférny edém, syndróm podobný chrípke (vrátane horúčky, kašľa, faryngitídy, myalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti hlavy)	<u>Časté</u> Horúčka
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		<u>Časté</u> Pády

[^]Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

[◊]Nežiaduce príhody hlásené ako závažné v klinických štúdiách s myelodysplastickým syndrómom.

~Zmenená nálada bola hlásená ako častá závažná nežiaduca príhoda v štúdií fázy 3 s myelodysplastickým syndrómom; nezaznamenala sa ako nežiaduca príhoda 3. ani 4. stupňa.

Algoritmus použitý pre zaradenie do súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC): Všetky nežiaduce reakcie pozorované v štúdií fázy 3 sú zahrnuté do SPC pre EU. Pre tieto nežiaduce reakcie bola urobená dodatočná kontrola frekvencie nežiaducich reakcií pozorovaných v štúdií fázy 2 a ak frekvencia nežiaducich reakcií v štúdií fázy 2 bola vyššia ako v štúdií fázy 3 reakcia bola zahrnutá do SPC s frekvenciou, s akou sa vyskytovala v štúdií fázy 2.

Algoritmus aplikovaný pre myelodysplastický syndróm:

- Štúdia fázy 3 s myelodysplastickým syndrómom (dvojito zaslepená populácia pre hodnotenie bezpečnosti, rozdiel medzi 5/10 mg lenalidomidu a placebom pri začiatkovej schéme dávkovania vyskytujúci sa minimálne u 2 osôb)
 - o Všetky nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u $\geq 5\%$ osôb s lenalidomidom a s minimálne 2 % rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebom
 - o Všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu u 1 % osôb s lenalidomidom a s minimálne 1 % rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebom
 - o Všetky závažné nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u 1 % osôb s lenalidomidom a s minimálne 1 % rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebom
- Štúdia fázy 2 s myelodysplastickým syndrómom
 - o všetky nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u $\geq 5\%$ osôb liečených lenalidomidom,
 - o všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu u 1 % osôb liečených lenalidomidom,
 - o všetky závažné nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u 1 % osôb liečených lenalidomidom.

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s lymfómom z plášťových buniek liečených lenalidomidom

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) [◇] , nazofaryngitída, pneumónia [◇] <u>Časté</u> Sinusitída	<u>Časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) [◇] , pneumónia [◇]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<u>Časté</u> Reakcia vzplanutia tumoru (tumour flare reaction)	<u>Časté</u> Reakcia vzplanutia tumoru, spinocelulárny karcinóm kože ^{^,◇} , bazocelulárny karcinóm ^{^,◇}
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia [^] , neutropénia ^{^,◇} , leukopénia [◇] , anémia [◇] <u>Časté</u> Febrilná neutropénia ^{^,◇}	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia ^{^,◇} , neutropénia ^{^,◇} , anémia [◇] <u>Časté</u> Febrilná neutropénia ^{^,◇} , leukopénia [◇]
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti, hypokaliémia <u>Časté</u> Dehydratácia [◇]	<u>Časté</u> Dehydratácia [◇] , hyponatriémia, hypokalcémia
Psychické poruchy	<u>Časté</u> Nespavosť	
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Dysgeúzia, bolesť hlavy, periférna neuropatia	<u>Časté</u> Periférna senzorická neuropatia, letargia
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u> Vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		<u>Časté</u> Infarkt myokardu ^{^,◇} , zlyhanie srdca [◇]

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy ciev	<u>Časté</u> Hypotenzia [◇]	<u>Časté</u> Trombóza hlbokých žíl [◇] , pľúcna embólia ^{^,◇} , hypotenzia [◇] ,
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe [◇]	<u>Časté</u> Dyspnoe [◇]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Hnačka [◇] , nauzea [◇] , vracanie [◇] , zápcha <u>Časté</u> Bolest' brucha [◇]	<u>Časté</u> Hnačka [◇] , bolesť brucha [◇] , zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Výsev (vrátane alergickej dermatitídy), pruritus <u>Časté</u> Nočné potenie, suchá koža	<u>Časté</u> Výsev
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, bolesti chrbta <u>Časté</u> artralgia, bolesti končatín, svalová slabosť [◇]	<u>Časté</u> Bolesť chrbta, svalová slabosť [◇] , artralgia, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest		<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie [◇]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť, asténia [◇] , periférny edém, syndróm podobný chrípke (vrátane horúčky [◇] , kašľa) <u>Časté</u> Zimnica	<u>Časté</u> Horúčka [◇] , asténia [◇] , vyčerpanosť

[^]Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

[◇]Nežiaduce príhody hlásené ako závažné v klinických štúdiách s lymfómom z plášťových buniek.

Algoritmus aplikovaný pre lymfóm z plášťových buniek:

- Kontrolovaná štúdia fázy 2 s lymfómom z plášťových buniek
 - o Všetky nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u ≥ 5 % osôb v ramene s lenalidomidom a minimálne 2 % rozdielom v pomere medzi ramenom s lenalidomidom a kontrolnou skupinou
 - o Všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu u ≥ 1 % osôb v ramene s lenalidomidom a s minimálne 1,0 % rozdielom v pomere medzi ramenom s lenalidomidom a kontrolnou skupinou
 - o Všetky závažné nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u ≥ 1 % osôb v ramene s lenalidomidom a s minimálne 1 % rozdielom v pomere medzi ramenom s lenalidomidom a kontrolnou skupinou
- Štúdia fázy 2 s lymfómom z plášťových buniek s jedným ramenom
 - o všetky nežiaduce účinky vyžadujúce liečbu u ≥ 5 % osôb,
 - o všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu hlásené u 2 alebo viacerých osôb
 - o všetky závažné nežiaduce účinky hlásené u 2 alebo viacerých osôb

Tabuľkový prehľad kombinovanej terapie FL

Nasledujúca tabuľka vychádza z údajov zhromaždených v priebehu hlavných štúdií (NHL-007 a NHL-008) využívajúcich lenalidomid v kombinácii s rituximabom u pacientov s folikulárnym lymfómom.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s folikulárnym lymfómom liečených lenalidomidom v kombinácii s rituximabom

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
--	--	---

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Infekcia horných dýchacích ciest <u>Časté</u> Pneumónia [◇] , chrípka, bronchitída, sinusitída, infekcia močového traktu	<u>Časté</u> Pneumónia [◇] , sepsa [◇] , pľúcna infekcia, bronchitída, gastroenteritída, sinusitída, infekcia močového traktu, celulitída (flegmóna) [◇]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<u>Veľmi časté</u> Vzplanutie tumoru [^] <u>Časté</u> Skvamocelulárny karcinóm kože ^{◇, ^, +}	<u>Časté</u> Bazocelulárny karcinóm ^{^, ◇}
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia ^{^, ◇} , anémia [◇] , trombocytopénia [^] , leukopénia ^{**} Lymfopénia ^{***}	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia ^{^, ◇} <u>Časté</u> Anémia [◇] , trombocytopénia [^] , febrilná neutropénia [◇] , pancytopénia, leukopénia ^{**} , lymfopénia ^{***}
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla, hypokaliémia <u>Časté</u> Hypofosfatémia, dehydratácia	<u>Časté</u> Dehydratácia, hyperkalcémia [◇] , hypokaliémia, hypofosfatémia, hyperurikémia
Psychické poruchy	<u>Časté</u> Depresia, nespavosť	
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Bolesť hlavy, závrat <u>Časté</u> Periférna senzorická neuropatia, dysgeúzia	<u>Časté</u> Synkopa
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Menej časté</u> Arytmia [◇]	
Poruchy ciev	<u>Časté</u> Hypotenzia	<u>Časté</u> Pľúcna embólia ^{^, ◇} , hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe [◇] , kašeľ, <u>Časté</u> Orofaryngeálna bolesť, dysfónia	<u>Časté</u> Dyspnoe [◇]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Bolesť brucha [◇] , hnačka, zápcha, nevoľnosť, zvracanie, dyspepsia <u>Časté</u> Bolesť hornej časti brucha, stomatitída, suchosť v ústach	<u>Časté</u> Bolesť brucha [◇] , hnačka, zápcha, stomatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Vyrážka [*] , svrbenie <u>Časté</u> Suchá koža, nočné potenie, erytém	<u>Časté</u> Vyrážka [*] , svrbenie

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, bolesť chrbta, bolesť kĺbov <u>Časté</u> Bolesť v končatinách, svalová slabosť, bolesť kostí a svalov, bolesť svalov, bolesť krku	<u>Časté</u> Svalová slabosť, bolesť krku
Poruchy obličiek a močových ciest		<u>Časté</u> Akútne poškodenie obličiek [◊]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Horúčka, vyčerpanosť, asténia, periférny edém <u>Časté</u> Malátnosť, zimnica	<u>Časté</u> Vyčerpanosť, asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Veľmi časté</u> Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy <u>Časté</u> Zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie bilirubínu v krvi	

[◊]pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich účinkov

Algoritmus aplikovaný pre folikulárny lymfóm:

Kontrolované skúšanie – fáza 3:

- o NHL-007 nežiaduce reakcie- všetky nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou u $\geq 5,0$ % osôb v skupine s lenalidomidom/rituximabom a minimálne o 2,0 % vyššou frekvenciou (%) v ramene s Len v porovnaní s kontrolnou skupinou - (populácia pre hodnotenie bezpečnosti)
- o NHL-007 nežiaduce reakcie 3./4. stupňa- všetky nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa súvisiace s liečbou u minimálne 1,0 % osôb v ramene s lenalidomidom/rituximabom a minimálne o 1,0 % vyššou frekvenciou v ramene s Len v porovnaní s kontrolnou skupinou – (populácia pre hodnotenie bezpečnosti)
- o NHL-007 závažné nežiaduce reakcie- všetky nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou u minimálne 1,0 % osôb v ramene s lenalidomidom/rituximabom a minimálne o 1,0 % vyššou frekvenciou v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s kontrolnou skupinou – (populácia pre hodnotenie bezpečnosti)

FL štúdia s jednou skupinou– skúšanie fázy 3

- o NHL-008 nežiaduce reakcie - všetky nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou u $\geq 5,0$ % osôb
- o NHL-008 nežiaduce reakcie 3./4. stupňa - všetky nežiaduce udalosti 3./4. stupňa súvisiace s liečbou u $\geq 1,0$ % osôb
- o NHL-008 závažné nežiaduce reakcie - všetky závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou hlásené u $\geq 1,0$ % osôb

[◊]Nežiaduce udalosti hlásené ako závažné u klinických skúšaní s folikulárnym lymfómom

⁺ Týka sa len závažných nežiaducich reakcií

^{*}Vyrážka zahŕňa prednostné názvy vyrážka a makulopapulárna vyrážka

^{**}Leukopénia zahŕňa prednostné názvy leukopénia a znížený počet bielych krviniek

^{***}Lymfopénia zahŕňa prednostné názvy lymfopénia a znížený počet lymfocytov

Tabuľkový prehľad z hlásení nežiaducich reakcií po uvedení lieku na trh

Okrem vyššie uvedených nežiaducich účinkov zaznamenaných z kľúčových klinických štúdií, nasledujúca tabuľka vychádza z údajov získaných po uvedení lieku na trh.

Tabuľka 6. Nežiaduce reakcie zaznamenané po uvedení lieku na trhu pacientov liečených lenalidomidom

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatídy B	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatídy B

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatídy B	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatídy B
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		<u>Zriedkavé</u> Syndróm z rozpadu nádoru
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Neznáme</u> Získaná hemofília	
Poruchy imunitného systému	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia^ <u>Neznáme</u> Odmietnutie transplantovaných pevných orgánov	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia^
Poruchy endokrinného systému	<u>Časté</u> Hypertyreóza	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Menej časté</u> Pľúcna hypertenzia	<u>Zriedkavé</u> Pľúcna hypertenzia <u>Neznáme</u> Intersticiálna pneumónia
Poruchy gastrointestinálneho traktu		<u>Neznáme</u> Pankreatitída, gastrointestinálne perforácie (vrátane perforácií divertikula, tenkého a hrubého čreva)^
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Neznáme</u> Akútne zlyhanie pečene^, toxická hepatitída^, cytolytická hepatitída^, cholestatická hepatitída^, zmiešaná cytolytická/cholestatická hepatitída^	<u>Neznáme</u> Akútne zlyhanie pečene^, toxická hepatitída^
Poruchy kože a podkožného tkaniva		<u>Menej časté</u> Angioedém <u>Zriedkavé</u> Stevensov-Johnsonov syndróm^, toxická epidermálna nekrolýza^ <u>Neznáme</u> Leukocytoklastická vaskulitída, lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami^

^Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Teratogenicita

Lenalidomid je štruktúrálny príbuzný s talidomidom. Talidomid je liečivo so známym teratogénnym účinkom u ľudí, ktoré spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. U opíc spôsobil lenalidomid malformácie podobné tým, ktoré boli popísané pre talidomid (pozri časti 4.6 a 5.3). Ak sa lenalidomid užíva počas gravidity, u ľudí sa očakáva teratogénny účinok lenalidomidu.

Neutropénia a trombocytopénia

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí podstúpili ASCT, liečení lenalidomidom v udržiavacej dávke

Udržiavacia dávka lenalidomidu po ASCT je spájaná so zvýšeným výskytom neutropénie 4. stupňa v porovnaní s udržiavacou dávkou placeba (32,1 % vs 26,7 % (16,1 % vs 1,8 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 16,4 % vs 0,7 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí). Neutropénia ako nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou, vedúca k prerušeniu liečby lenalidomidom, bola hlásená u 2,2 % pacientov v CALGB 100104 a 2,4 % pacientov v IFM 2005-02 v uvedenom poradí. Febrilná neutropénia 4. stupňa bola hlásená s podobnou frekvenciou v skupinách s udržiavacou dávkou lenalidomidu v porovnaní so skupinami s placebom v udržiavacej terapii v oboch štúdiách (0,4 % vs 0,5 % (0,4 % vs 0,5 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 0,3 % vs 0 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí).

Udržiavacia dávka lenalidomidu po ASCT je spájaná so zvýšeným výskytom trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa v porovnaní s udržiavacou dávkou placeba v (37,5 % vs 30,3 % (17,9 % vs 4,1 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 13,0 % vs 2,9 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí).

Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

Neutropénia stupňa 4 sa pozorovala v ramene RVd menšom rozsahu ako v ramene Rd s komparátorom (2,7 % oproti 5,9 %) v štúdii SWOG S0777. Febrilná neutropénia stupňa 4 bola hlásená s podobnou frekvenciou v ramene RVd v porovnaní s ramenom Rd (0,0 % oproti 0,4 %).

Trombocytopénia stupňa 3 a 4 sa pozorovala vo väčšom rozsahu v ramene RVd ako v ramene Rd s komparátorom (17,2 % oproti 9,4 %).

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom

Kombinácia lenalidomidu s dexametazónom u novodiagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená so zníženým výskytom neutropénie 4. stupňa (8,5 % pri Rd a Rd18), v porovnaní s MPT (15%). Febrilná neutropénia 4. stupňa bola pozorovaná zriedkavo (0,6 % pri Rd a Rd18 v porovnaní s 0,7 % pri MPT).

Kombinácia lenalidomidu s dexametazónom u novodiagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená so zníženým výskytom trombocytopénie 3. a 4. stupňa (8,1 % pri Rd a Rd18) v porovnaní s MPT (11,1 %).

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom

Kombinácia lenalidomidu s melfalánom a prednizónom u novodiagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyšším výskytom neutropénie 4. stupňa (34,1 % pri MPR + R / MPR + p) v porovnaní s MPp + p (7,8 %). Bol pozorovaný vyšší výskyt febrilnej neutropénie 4. stupňa (1,7 % pri MPR + R / MPR + p v porovnaní s 0,0 % pri MPp + p).

Kombinácia lenalidomidu s melfalánom a prednizónom u novodiagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyšším výskytom trombocytopénie 3. a 4. stupňa (40,4 % pri MPR + R / MPR + p) v porovnaní s MPp + p (13,7 %).

Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom sa u pacientov s mnohopočetným myelómom spája s vyšším výskytom neutropénie 4. stupňa (5,1 % u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,6 % u pacientov liečených placebom/dexametazónom). Prípady febrilnej neutropénie 4. stupňa boli u pacientov pozorované zriedkavo (0,6 % u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,0 % u pacientov liečených placebom/dexametazónom).

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom sa u pacientov s mnohopočetným myelómom spája s vyšším výskytom trombocytopenie 3. a 4. stupňa (9,9 % a 1,4 % u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 2,3 % a 0,0 % u pacientov liečených placebom/dexametazónom).

- Pacienti s myelodysplastickým syndrómom

U pacientov s myelodysplastickým syndrómom je lenalidomid spojený s vyšším výskytom neutropénie 3. alebo 4. stupňa (74,6 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 14,9 % u pacientov užívajúcich placebo v štúdií fázy 3). Epizódy febrilnej neutropénie 3. alebo 4. stupňa sa pozorovali u 2,2 % pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 0,0 % u pacientov užívajúcich placebo. Lenalidomid je spojený s vyšším výskytom trombocytopenie 3. alebo 4. stupňa (37 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 1,5 % u pacientov užívajúcich placebo v štúdií fázy 3).

- Pacienti s lymfómom z plášťových buniek

U pacientov s lymfómom z plášťových buniek je lenalidomid spojený s vyšším výskytom neutropénie 3. a 4. stupňa (43,7 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 33,7 % u pacientov v kontrolnej skupine štúdie fázy 2). 3. alebo 4. stupeň febrilnej neutropénie bol pozorovaný u 6,0 % pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 2,4 % pacientov v kontrolnej skupine.

- Pacienti s folikulárnym lymfómom

U populácie s folikulárnym lymfómom liečených kombináciou lenalidomidu s rituximabom je vyšší výskyt neutropénie 3. alebo 4. stupňa (50,7 % u pacientov liečených lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 12,2 % u pacientov liečených placebom/rituximabom). Všetky neutropénie 3. alebo 4. stupňa boli zvrátiteľné v priebehu prerušenia dávky, zníženia a/alebo podpornej terapie s rastovými faktormi. Navyše bola pozorovaná zriedkavo febrilná neutropénia (2,7 % u pacientov liečených lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 0,7 % u pacientov liečených placebom/rituximabom).

Kombinácia lenalidomidu s rituximabom je tiež spájaná s vyšším výskytom 3. alebo 4. stupňa trombocytopenie (1,4 % u pacientov liečených lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 0 % u pacientov s placebom/rituximabom).

Venóznym tromboembolizmus

Zvýšené riziko trombózy hlbokých žíl a pľúcnej embólie je spojené s užívaním kombinácie lenalidomidu s dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom a v menšom rozsahu u pacientov liečených lenalidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom alebo u pacientov s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom a lymfómom z plášťových buniek liečených lenalidomidom v monoterapii (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie erytropoetických látok alebo trombóza hlbokých žíl v anamnéze môže u týchto pacientov tiež zvyšovať riziko vzniku trombózy.

Infarkt myokardu

U pacientov užívajúcich lenalidomid, najmä u pacientov so známymi rizikovými faktormi, bol zaznamenaný infarkt myokardu.

Hemoragické poruchy

Hemoragické poruchy sú vymenované vo viacerých triedach orgánových systémov: Poruchy krvi a lymfatického systému; poruchy nervového systému (intrakraniálne krvácanie); poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína (epistaxa); poruchy gastrointestinálneho traktu (gingiválne krvácanie, hemoroidálna hemorágia, rektálna hemorágia); poruchy obličiek a močových ciest (hematúria); úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu (kontúzia) a poruchy ciev (ekchymóza).

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

V súvislosti s liečbou lenalidomidom sa hlásili prípady alergických reakcií vrátane angioedému, anafylaktickej reakcie a závažných kožných reakcií vrátane SJS, TEN a DRESS. V literatúre bola popísaná možná skrížená reakcia medzi lenalidomidom a talidomidom. Pacienti so závažným kožným výsevom v anamnéze v súvislosti s liečbou talidomidom sa nemajú liečiť lenalidomidom (pozri časť 4.4).

Dalšie primárne malignity

*V klinických štúdiách u pacientov s predchádzajúcou liečbou myelómu užívajúcich lenalidomid/dexametazón v porovnaní s kontrolnou skupinou, sa vyskytuje hlavne bazocelulárny alebo spinocelulárny karcinóm kože.

Akútna myeloidná leukémia

Mnohopočetný myelóm

V klinických štúdiách s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom u pacientov užívajúcich lenalidomid v kombinácii s melfalánom alebo bezprostredne po HDM/ASCT sa pozorovali prípady AML (pozri časť 4.4). Tento nárast nebol pozorovaný v klinických štúdiách u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom užívajúcich lenalidomid v kombinácii s dexametazónom v porovnaní s talidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom.

• Myelodysplastický syndróm

Východiskový stav, vrátane komplexnej cytogenetiky a mutácie TP53, je spojený s progresiou do AML u jedincov, ktorí sú závislí od transfúzie a majú cytogenetickú abnormalitu – deléciu 5q (pozri časť 4.4). Odhadované 2-ročné kumulatívne riziko progresie do AML u pacientov s izolovanou deléciou 5q bolo 13,8 % v porovnaní so 17,3 % u pacientov s deléciou 5q a jednou ďalšou cytogenetickou abnormalitou a 38,6 % u pacientov s komplexným karyotypom.

V post-hoc analýze klinickej štúdie s lenalidomidom pri myelodysplastickom syndróme bola odhadovaná 2-ročná miera progresie do AML 27,5 % u pacientov s IHC-p53 pozitivitou a 3,6 % u pacientov s IHC-p53 negativitou ($p = 0,0038$). U pacientov s IHC-p53 pozitivitou bola pozorovaná nižšia miera progresie do AML u pacientov, ktorí dosiahli nezávislosť od transfúzie (11,1 %) v porovnaní s tými, ktorí ju nedosiahli (34,8 %).

Poruchy pečene

Zaznamenali sa nasledovné hlásenia nežiaducich účinkov po uvedení lieku na trh (frekvencia neznáma): akútne zlyhanie pečene a cholestáza (obe potenciálne fatálne), toxická hepatitída, cytolytická hepatitída a zmiešaná cytolytická/cholestatická hepatitída.

Rabdomyolýza

Pozorovali sa zriedkavé prípady rabdomyolýzy, niektoré z nich súviseli so súbežným podávaním lenalidomidu so statínom.

Poruchy činnosti štítnej žľazy

Boli hlásené prípady hypotyreózy a hypertyreózy (pozri časť 4.4, Poruchy činnosti štítnej žľazy).

Reakcia vzplanutia tumoru a syndróm z rozpadu nádoru

V štúdii MCL-002 malo približne 10 % pacientov liečených lenalidomidom TFR (tumour flare reaction) v porovnaní s 0 % v kontrolnej skupine. Väčšina prípadov sa vyskytla v 1. cykle, všetky boli hodnotené ako súvisiace s liečbou a väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa. U pacientov s vysokým MIPI skóre v čase diagnózy alebo tzv. bulky disease (najmenej 1 lézia ≥ 7 cm v najdlhšom priemere) pred začiatkom liečby môže existovať riziko TFR. V štúdii MCL-002 bol hlásený jeden pacient s TLS (tumour lysis syndrome) v každej z dvoch liečených skupín. V podpornej štúdii MCL-001 malo približne 10 % osôb TFR, všetky prípady boli 1. alebo 2. stupňa závažnosti a všetky boli hodnotené ako súvisiace s liečbou. Väčšina prípadov sa vyskytla v 1. cykle. Neboli hlásené žiadne prípady TLS v štúdii MCL-001 (pozri časť 4.4).

V štúdii NHL-007 bola TFR nahlásená u 19/146 (13,0 %) pacientov v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 1/148 (0,7 %) pacientov v skupine s placebom/rituximabom. Najviac TFR (18 z 19) bolo hlásených v skupine s lenalidomidom/rituximabom v priebehu prvých dvoch cyklov liečby. U jedného pacienta s FL zo skupiny s lenalidomidom/rituximabom sa vyskytla TRF 3. stupňa v porovnaní so žiadnym pacientom v skupine s placebom/rituximabom. V štúdii NHL-008 sa u 7/177 (4,0 %) pacientov s FL objavila TFR; (3 nahlásili

závažnosť 1. stupňa a 4 závažnosť 2. stupňa); 1 hlásenie bolo zároveň považované za závažné. V štúdií NHL-007 sa TLS vyskytlo v ramene s lenalidomidom/rituximabom u 2 pacientov s FL (1,4 %) a u žiadneho pacienta s FL v ramene s placebom/rituximabom; žiaden pacient nemal udalosť 3. alebo 4. stupňa. V štúdií NHL-008 sa TLS objavilo u 1 pacienta s FL (0,6 %). Táto jediná udalosť bola hodnotená ako závažná, 3. stupeň nežiaducej reakcie. V štúdií NHL-007 nemusel žiaden pacient prerušiť terapiu lenalidomidom/rituximabom z dôvodu TFR alebo TLS.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Počas liečby lenalidomidom boli hlásené gastrointestinálne perforácie. Gastrointestinálne perforácie môžu viesť k septickým komplikáciám a môžu byť spojené s fatálnym výsledkom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne špecifické skúsenosti s liečbou predávkovania lenalidomidom u pacientov, aj keď v štúdiách na určenie dávky boli niektorí pacienti vystavení až 150 mg lenalidomidu a v štúdiách s jednorazovou dávkou boli niektorí pacienti vystavení až 400 mg. Toxicita obmedzujúca dávku v týchto štúdiách bola hlavne hematologická. V prípade predávkovania sa odporúča podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX04.

Mechanizmus účinku

Lenalidomid sa viaže priamo na cereblon, zložku cullínového kruhu, ktorý je súčasťou E3 ubikvitín ligázového enzýmového komplexu. E3 ubikvitín ligázový enzýmový komplex ďalej zahŕňa proteín viažuci poškodenú deoxyribonukleovú kyselinu 1 (DNA damage-binding protein 1, DDB1), cullín 4 (CUL4), a regulátor cullínov 1 (Roc1). V hematopoetických bunkách lenalidomid viažuci sa na cereblon aktivuje substrátové proteíny Aiolos a Ikaros, lymfoidné transkripčné faktory, a to vedie k ich ubikvitinácii a následnej degradácii, dôsledkom čoho sú priame cytotoxické a imunomodulačné účinky.

Konkrétne lenalidomid inhibuje proliferáciu a potencuje apoptózu určitých hematopoetických nádorových buniek (vrátane plazmatických nádorových buniek mnohopočetného myelómu [MM] a nádorových buniek folikulárneho lymfómu a tých s deléciami na chromozóme 5), zlepšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (*Natural Killer*, NK) a zvyšuje počet NK, T a NK T buniek. V prípade MDS s deléciou 5q lenalidomid selektívne inhibuje abnormálny klon zvýšením apoptózy buniek s deléciou 5q. Kombinácia lenalidomidu s rituximabom zvyšuje ADCC a priamu apoptózu tumoru u buniek folikulárneho lymfómu.

Mechanizmus účinku lenalidomidu zahŕňa aj dodatočné aktivity ako antiangiogenetické a proerytropoetické vlastnosti. Lenalidomid inhibuje angiogézu blokovaním migrácie a adhézie endotelových buniek a tvorbu mikrociev, zvyšuje produkciu fetálneho hemoglobínu v CD34+ hematopoetických kmeňových bunkách a inhibuje produkciu prozápalových cytokínov v monocytoch (napríklad TNF- α a IL-6).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu boli hodnotené v šiestich štúdiách fázy 3 pre novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm, v dvoch štúdiách fázy 3 relabovaného refraktérneho mnohopočetného myelómu, v jednej štúdií fázy 3 a v jednej štúdií fázy 2 myelodysplastického syndrómu a v jednej štúdií fázy 2 lymfómu

z plášťových buniek, jednej štúdie fázy 3 a jednej štúdie fázy 3b iNHL, ako je popísané nižšie.

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm

- Udržiavacia dávka lenalidomidu u pacientov, ktorí podstúpili ASCT

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu v udržiavacej dávke bola hodnotená v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, dvojramenných, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III s paralelnými skupinami: CALGB 100104 a IFM 2005-02.

CALGB 100104

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku 18 až 70 rokov s aktívnym MM vyžadujúcim liečbu a bez predchádzajúcej progresie po začiatkovej liečbe.

V priebehu 90 – 100 dní po ASCT boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 do skupín, ktorým boli podávané lenalidomid alebo placebo v udržiavacej terapii. Udržiavacia dávka bola 10 mg jedenkrát denne v 1. – 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov (zvýšená na 15 mg jedenkrát denne po 3 mesiacoch bez výskytu toxicity limitujúcej dávku), a v liečbe sa pokračovalo až do progresie ochorenia.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v štúdiu bolo prežívanie bez progresie (PFS) od randomizácie do dátumu progresie alebo úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr; v štúdiu nebol stanovený ukazovateľ celkového prežitia. Celkovo bolo randomizovaných 460 pacientov: 231 pacientov na lenalidomid a 229 pacientov na placebo. Demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli v oboch skupinách vyvážené.

Štúdia bola odslepená na základe odporúčania monitorovacej komisie po prekročení prahovej hodnoty pre vopred naplánovanú predbežnú analýzu PFS. Po odslepení bolo pacientom v skupine s placebom umožnené prejsť pred progresiou ochorenia na lenalidomín.

Výsledky PFS pri odslepení a vopred naplánovanej predbežnej analýze s uzávierkou 17. decembra 2009 (15,5 mesačné sledovanie) preukázali 62 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti v prospech lenalidomidu (HR = 0,38; 95 % IS 0,27, 0,54; $p < 0,001$). Medián celkového PFS bol 33,9 mesiacov (95 % IS NE, NE) v skupine s lenalidomidom v porovnaní s 19 mesiacmi (95 % IS 16,2, 25,6) v skupine s placebom.

V oboch podskupinách pacientov s kompletnou odpoveďou a v skupine pacientov, ktorí nedosiahli kompletnú odpoveď, bolo pozorovaný prínos z hľadiska PFS.

Výsledky štúdie, s uzávierkou údajov 1. februára 2016, sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Súhrn údajov o celkovej účinnosti

	Lenalidomid (N = 231)	Placebo (N = 229)
PFS hodnotené skúšajúcim		
Medián ^a času PFS, mesiace (95 % IS)	56,9 (41,9, 71,7)	29,4 (20,7, 35,5)
HR (95 % IS) ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,48, 0,76); < 0,001	
PFS2^e		
Medián ^a času PFS2, mesiace (95 % IS) ^b	80,2 (63,3, 101,8)	52,8 (41,3, 64,0)
HR (95 % IS) ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,48; 0,78); < 0,001	
Celkové prežívanie		
Medián ^a času OS, mesiace (95 % IS) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
8 ročné prežívanie, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR (95 % IS) ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,46; 0,81); < 0,001	
Sledovanie		
Medián ^f (min, max), mesiace: všetci prežívajúci pacienti	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

IS = interval spoľahlivosti; HR = miera rizika; max = maximum; min = minimum; NE = nestanoviteľné; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie;

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^b 95 % IS okolo mediánu.

^c Založené na Coxovom modeli proporcionálnych rizík porovnávajúcim funkcie rizík spojených s liečebnými skupinami.

^d P-hodnota je založená na nestratifikovanom log-rank teste Kaplan-Meierovej krivky rozdielov medzi liečebnými skupinami.

^e Predbežný koncový ukazovateľ (PFS2). Užívanie lenalidomidu pacientmi v skupine s placebom, ktorí prešli na užívanie lenalidomidu pred progresiou pri odslepení štúdie, sa nepovažoval za druholíniovú liečbu.

^f Medián sledovania všetkých prežívajúcich pacientov po ASCT.

IFM 2005-02

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku < 65 rokov v čase diagnózy, ktorí podstúpili ASCT a ktorí dosiahli odpoveď aspoň v podobe stabilizácie ochorenia počas obnovy hematologických parametrov. Po dvoch cykloch konsolidácie lenalidomidom (25 mg/deň, dni v 1. – 21. deň 28-dňového cyklu) boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 do skupín, ktorým boli podávané lenalidomid alebo placebo v udržiavacej terapii (10 mg jedenkrát denne v 1. – 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov, dávka zvýšená na 15 mg jedenkrát denne po 3 mesiacoch bez výskytu toxicity limitujúcej dávku). V liečbe sa pokračovalo až do progresie ochorenia.

Primárnym koncovým ukazovateľom bolo PFS definované od randomizácie do dátumu progresie alebo úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr; v štúdií nebol stanovený koncový ukazovateľ celkového prežitia. Celkovo bolo randomizovaných 614 pacientov: 307 pacientov na lenalidomid a 307 pacientov na placebo.

Štúdia bola odslepená na základe odporúčania monitorovacej komisie po prekročení prahovej hodnoty pre vopred naplánovanú predbežnú analýzu PFS. Po odslepení neprešli pacienti dostávajúci placebo pred progresiou ochorenia na liečbu lenalidomidom. Ako proaktívne bezpečnostné opatrenie bola skupina s lenalidomidom po zistení nerovnováhy SPM zrušená (pozri časť 4.4).

Výsledky PFS pri odslepení po vopred naplánovanej predbežnej analýze s uzávierkou 7. júla 2010 (31,4 mesačné sledovanie) preukázali 48 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti v prospech lenalidomidu (HR = 0,52; 95 % IS 0,41, 0,66; $p < 0,001$). Medián celkového PFS bol 40,1 mesiacov (95 % IS 35,7, 42,4) v skupine s lenalidomidom v porovnaní s 22,8 mesiacmi (95 % IS 20,7, 27,4) v skupine s placebom.

Prínos z hľadiska PFS bolo v podskupine pacientov s kompletnou odpoveďou menšie ako v podskupine pacientov, ktorí nedosiahli kompletnú odpoveď.

Aktualizované PSF s uzávierkou 1. februára 2016 (96,7 mesačné sledovanie) aj naďalej zobrazuje prínos z hľadiska PFS: HR = 0,57 (95 % IS 0,47, 0,68; $p < 0,001$). Medián celkového PFS bol 44,4 mesiacov (39,6, 52,0) v skupine s lenalidomidom v porovnaní s 23,8 mesiacmi (95 % IS 21,2, 27,3) v skupine s placebom. V prípade PFS2 bolo pre lenalidomid v porovnaní s placebom pozorované HR 0,80 (95 % IS 0,66, 0,98; $p = 0,026$). Medián celkového PFS2 bol 69,9 mesiacov (95 % IS 58,1, 80,0) v skupine s lenalidomidom v porovnaní s 58,4 mesiacmi (95 % IS 51,1, 65,0) v skupine s placebom. Pre OS bolo pre lenalidomid v porovnaní s placebom pozorované HR 0,90 (95 % IS 0,72, 1,13; $p = 0,355$). Medián celkového času prežívania bol 105,9 mesiacov (95 % IS 88,8, NE) v skupine s lenalidomidom v porovnaní s 88,1 mesiacmi (95 % IS 80,7, 108,4) v skupine s placebom.

Lenalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu kmeňových buniek

Štúdia SWOG S0777 hodnotila pridanie bortezomibu k základnému lenalidomidu a dexametazónu, ako úvodnej liečbe, s následným podávaním Rd až do progresie ochorenia u pacientov s predtým neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí buď nie sú spôsobilí na transplantáciu alebo sú spôsobilí na transplantáciu, ale neplánujú ju okamžite podstúpiť.

Pacienti v ramene s lenalidomidom, bortezomibom a dexametazónom (RVd) dostávali lenalidomid 25 mg/deň perorálne v dňoch 1 – 14, bortezomid intravenózne 1,3 mg/m² v dňoch 1, 4, 8 a 11 a dexametazón 20 mg/deň perorálne v dňoch 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 a 12 počas opakovaných 21-dňových cyklov, až počas osem 21-dňových cyklov (24 týždňov). Pacienti v ramene s lenalidomidom a dexametazónom (Rd) dostávali lenalidomid 25 mg/deň perorálne v dňoch 1 – 21 a dexametazón 40 mg/deň perorálne v dňoch 1, 8, 15 a 22 počas opakovaných 28-dňových cyklov, až počas šesť 28-dňových cyklov (24 týždňov). Pacienti v oboch ramenách pokračovali v užívaní Rd: lenalidomid 25 mg/deň perorálne v dňoch 1 – 21 a dexametazón 40 mg/deň perorálne v dňoch 1, 8, 15 a 22 počas opakovaných 28-dňových cyklov. Liečba mala pokračovať až do progresie ochorenia.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti v štúdií bolo prežívanie bez progresie (*progression free survival*, PFS). Do štúdie bolo zaradených celkovo 523 pacientov, z toho 263 pacientov bolo randomizovaných na RVd a 260 pacientov na Rd. Demografické údaje a charakteristika ochorenia boli v oboch ramenách uspokojivo vyrovnané.

Výsledky PFS, hodnotené pomocou IRAC, v čase primárnej analýzy s použitím uzávierky 5. novembra 2015 (50,6 mesiacov následného sledovania) ukazovali 24 % zníženie rizika progresie ochorenia alebo smrti v prospech RVd (HR = 0,76; 95 % CI 0,61; 0,94; p = 0,010). Medián celkového PFS bol 42,5 mesiacov (95 % CI 34,0; 54,8) v ramene RVd oproti 29,9 mesiacov (95 % CI 25,6; 38,2) v ramene Rd. Prínos sa pozoroval bez ohľadu na spôsobilosť pre transplantáciu kmeňových buniek.

Výsledky štúdie, v ktorej bol medián času sledovania pre všetky prežívajúce osoby 69,0 mesiacov, sú uvedené v tabuľke 8, s použitím uzávierky 1. decembra 2016. Prínos v prospech RVd sa pozoroval bez ohľadu na spôsobilosť pre transplantáciu kmeňových buniek.

Tabuľka 8. Súhrn údajov o celkovej účinnosti

	Úvodná liečba	
	RVd (3-týždňové cykly × 8) (N = 263)	Rd (4- týždňové cykly × 6) (N = 260)
PFS hodnotené pomocou IRAC (mesiace)		
Medián ^a času PFS, mesiace (95 % CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95 % CI] ^c ; hodnota p ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Celkové prežívanie (mesiace)		
Medián ^a času OS, mesiace (95 % CI) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95 % CI] ^c ; hodnota p ^d	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Odpoveď – n (%)		
Celková odpoveď: CR, VGPR alebo PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Sledovanie (mesiace)		
Medián ^e (min, max): všetci pacienti	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = interval spoľahlivosti; HR = miera rizika; max = maximum; min = minimum; NE = nestanoviteľné; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie.

^a Medián je založený na odhade podľa Kaplan-Meiera.

^b Dvojstranný 95 % CI okolo mediánu času.

^c Založené na nestratifikovanom Cox proportional hazards modeli porovnávajú funkcie rizík spojené s liečebnými ramenami (RVd:Rd).

^d Hodnota p je založená na nestratifikovanom log-rank teste.

^e Medián sledovania sa kalkuloval od dátumu randomizácie.

Dátum uzávierky údajov = 1. dec 2016.

Aktualizované výsledky OS, s použitím uzávierky 1. mája 2018 (medián času sledovania prežívajúcich osôb 84,2 mesiacov) naďalej poukazujú na výhodu v OS v prospech RVd: HR = 0,73 (95 % CI 0,57; 0,94; p = 0,014). Podiel osôb, ktoré prežívali po 7 rokoch bol 54,7 % v ramene RVd oproti 44,7 % v ramene Rd.

- Lenalidomid v kombinácii s dexametazónom u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu kmeňových buniek

Bezpečnosť a účinnosť lenalidomidu sa vyhodnocovala vo fáze 3, multicentrického, randomizovaného, otvoreného, 3 ramenného klinického skúšania (MM-020) u pacientov, ktorí boli vo veku aspoň 65 rokov alebo starší, alebo ak boli mladší ako 65 rokov, neboli kandidátmi pre transplantáciu kmeňových buniek, pretože sa odmietli podrobiť transplantácii kmeňových buniek alebo transplantácia kmeňových buniek nebola pre pacienta dostupná kvôli cene alebo z iného dôvodu. Štúdia (MM-020) porovnávala lenalidomid a dexametazón (Rd) počas 2 rôznych období (t.j. až do progresie ochorenia [skupina Rd] alebo až do osemnástich 28-dňových cyklov [72 týždňov, skupina Rd18]) s melfalánom, prednizónom a talidomidom (MPT) počas maximálne dvanástich 42-dňových cyklov (72 týždňov). Pacienti boli randomizovaní (1: 1: 1) do 1 z 3 ramien liečby. Pacienti boli rozdelení v náhodnom výbere podľa veku (≤75 oproti >75 rokov), štádia ochorenia (ISS štádia I a II, oproti štádiu III), a krajiny.

Pacienti v skupinách Rd a Rd18 užívali lenalidomid 25 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň počas 28-dňových cyklov podľa protokolu daných ramien. Dexametazón 40 mg bol podávaný jedenkrát denne, v 1., 8., 15. a 22. deň počas každého 28-dňového cyklu. Začiatková dávka a režim pre Rd a Rd18 boli upravené v závislosti od veku a funkcie obličiek (pozri časť 4.2). Pacienti >75 rokov dostali dexametazón v dávke 20 mg jedenkrát denne v 1., 8., 15. a 22. deň počas každého 28-dňového cyklu. Všetci pacienti dostávali profylaktickú antikoagulačnú liečbu (nízko molekulárny heparín, warfarín, heparín, nízke dávky aspirínu) v priebehu štúdie.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v klinickej štúdii bolo prežívanie bez progresie (PFS). Celkovo 1623 pacientov bolo zaradených do štúdie, s 535 pacientov randomizovaných do skupiny Rd, 541 pacientov randomizovaných do skupiny Rd18 a 547 pacientov randomizovaných do skupiny MPT. Demografické údaje a východisková charakteristika súvisiaca s chorobou pacientov boli dobre vyvážené vo všetkých 3 skupinách. Všeobecne platí, že jedinci v štúdii mali pokročilé štádium ochorenia: z celkovej populácie v štúdii malo 41% ISS štádium III, 9% malo ťažkú renálnu insuficienciu (klírens kreatinínu [CLcr] <30 ml / min). Priemerný vek v 3 skupinách bol 73skupinách.

Výsledky aktualizovanej analýzy PFS, PFS2 a OS s uzávierkou pre údaje 3. marca 2014, kde bol medián sledovania všetkých prežívajúcich jedincov 45,5 mesiacov, sú výsledky štúdie uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9. Súhrn údajov o celkovej účinnosti

	Rd (N = 535)	Rd18 (N = 541)	MPT (N = 547)
PFS hodnotené skúšajúcim (mesiace)			
Medián ^a PFS, mesiace (95% IS) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% IS] ^c ; p-hodnota ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2 ^e (mesiace)			
Medián ^a PFS2, mesiace (95% IS) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% IS] ^c ; p-hodnota ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Celkové prežívanie (mesiace)			
Medián ^a OS, mesiace (95% IS) ^b	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% IS] ^c ; p-hodnota ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Sledovanie (mesiace)			
Medián ^f (min, max): všetci pacienti	40,8 (0,0, 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Odpoveď na liečbu myelómu ^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Celková odpoveď: CR, VGPR, alebo PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trvanie odpovede (mesiace) ^h			
Medián ^a (95% IS) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimyelómová liečba; IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; d = nízkodávkovaný dexametazón; HR = miera rizika; IMWG = Mezinárodná myelómová pracovná skupina (International Myeloma Working Group); IRAC = Nezávislá komisia pre posudzovanie odpovede (Independent Response Adjudication Committee); M = melfalán; max = maximum; min = minimum; NE = nestanoviteľné; OS = celkové prežívanie; P = prednizón; PFS = prežívanie bez progresie; PR = čiastočná odpoveď; R = lenalidomid; Rd = Rd podávané po zdokumentovanú progresiu ochorenia; Rd18 = Rd podávané ≤ 18 cyklov; SE = štandardná chyba; T = talidomid; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď; vs = versus.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^b 95% IS okolo mediánu.

^c Založené na Coxovom modeli proporcionálnych rizík porovnávajúcim funkcie rizík spojených s liečebnými skupinami.

^d P-hodnota je založená na nestratifikovanom log-rank teste Kaplanovej-Meierovej krivky rozdielov medzi liečebnými skupinami.

^e Predbežný koncový ukazovateľ (PFS2)

^f Medián je jednorozmerná štatistika bez úpravy pre cenzurovanie.

^g Najlepší odhad posudzovanej odpovede počas liečebnej fázy klinického skúšania (pre definíciu každej kategórie odpovede, dátum uzávierky údajov = 24. máj 2013).

^h dátum uzávierky údajov 24. máj 2013

Lenalidomid v kombinácii s melfalánom a prednizónom nasledovaný udržiavacou liečbou u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu

Bezpečnosť a účinnosť lenalidomidu bola hodnotená vo fáze 3 multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, 3-ramennej štúdiu (MM-015) u pacientov, ktorí mali 65 rokov alebo boli starší a mali hodnotu kreatinínu v sére <2,5 mg / dl. Štúdia porovnávala lenalidomid v kombinácii s melfalánom a prednizónom (MPR) s udržiavacou liečbou lenalidomidom alebo bez nej do progresie ochorenia s melfalánom a prednizónom počas maximálne 9 cyklov. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1: 1: 1 do jednej z 3 liečebných skupín. Pacienti boli randomizovaní podľa veku (≤ 75 vs. > 75 rokov) a štádia ochorenia (ISS; štádium I a II vs. štádium III).

Toto klinické skúšanie skúmalo použitie kombinovanej liečby MPR (melfalán 0,18 mg/kg perorálne v dňoch 1 až 4 opakovaných 28-dňových cyklov, prednizón v dávke 2 mg/kg perorálne v dňoch 1 až 4 opakovaných 28-dňových cyklov a lenalidomid 10 mg denne perorálne v dňoch 1 až 21 opakovaných 28-dňových cyklov) ako indukčnú liečbu, až 9 cyklov. Pacienti, ktorí absolvovali 9 cyklov, alebo ktorí nemohli dokončiť 9 cyklov z dôvodu intolerancie, pristúpili k udržiavacej liečbe lenalidomidom so začiatkovou dávkou 10 mg perorálne v dňoch 1 až 21 opakovaných v 28-dňových cykloch až do progresie ochorenia.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní bolo prežívanie bez progresie (PFS). Celkovo bolo 459 pacientov zaradených do štúdie, so 152 pacientmi randomizovanými do skupiny MPR + R, 153 pacientov bolo randomizovaných do skupiny MPR + p a 154 pacientov bolo randomizovaných do skupiny MPp + p. Demografické údaje a východisková charakteristika súvisiaca s chorobou boli vyvážené vo všetkých 3 skupinách; predovšetkým, približne 50% pacientov zaradených do každej skupiny malo nasledujúce charakteristiky; ISS štádium III a klírens kreatinínu <60 ml / min. Priemerný vek bol 71 v skupinách MPR + R a MPR + p a 72 v MPp + p skupine.

Výsledky analýzy PFS, PFS2, OS s uzávierkou údajov v apríli 2013 bol medián sledovania všetkých prežívajúcich jedincov 62,4 mesiacov, výsledky štúdie sú uvedené v tabuľke 10.

Tabuľka 10. Súhrn údajov o celkovej účinnosti

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
PFS hodnotený skúšajúcim (mesiace)			
Medián ^a PFS, mesiace (95% IS)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% IS]; p-hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 (mesiace)^a			
Medián ^a PFS2, mesiace (95% IS)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% IS]; p-hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Celkové prežívanie (mesiace)			
Medián ^a OS, mesiace (95% IS)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% IS]; p-hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Sledovanie (mesiace)			
Medián (min, max): všetci pacienti	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Odpoveď na liečbu myelómu hodnotená skúšajúcim n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)

	MPR+R (N = 152)	MPR+p (N = 153)	MPp +p (N = 154)
Stabilné ochorenie (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Odpoveď nehodnotiteľná (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trvanie odpovede hodnotené skúšajúcim (CR+PR) (mesiace)			
Medián ^a (95% IS)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; HR = miera rizika; M = melfalán; NE = nestanoviteľné; OS = celkové prežívanie; p = placebo; P = prednizón;

PD = progresia ochorenia; PR = parciálna odpoveď; R = lenalidomid; SD = stabilné ochorenie; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

[°]PFS2 (predbežný koncový ukazovateľ) bol definovaný pre všetkých pacientov (ITT) ako čas od randomizácie do začiatku 3. línie antilymfolomovej liečby (AMT) alebo úmrtia všetkých randomizovaných pacientov

Podporné štúdie novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu

Otvorené, randomizované, multicentrické klinické skúšanie fázy 3 (ECOG E4A03) bolo uskutočnené u 445 pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom; 222 pacientov bolo randomizovaných do skupiny lenalidomid / nízкодávковaný dexametazón, a 223 pacientov bolo randomizovaných do skupiny lenalidomid / štandardne dávковaný dexametazón. Pacienti randomizovaní do skupiny lenalidomid / štandardne dávковaný dexametazón užívali lenalidomid 25 mg denne v 1. až 21. deň každých 28 dní spolu s nízкодávковaným dexametazónom 40 mg denne v dňoch 1 až 4, 9 až 12 a 17 až 20 každých 28 dní, prvé štyri liečebné cykly. Pacienti randomizovaní do skupiny lenalidomid / nízкодávковaný dexametazón užívali lenalidomid 25 mg denne v 1. až 21. deň každých 28 dní spolu s nízкодávковaným dexametazónom 40 mg denne v dňoch 1, 8, 15, a 22 každých 28 dní. V skupine lenalidomid / nízкодávковaný dexametazón 20 pacientov (9,1 %) malo aspoň jedno prerušenie liečby v porovnaní so 65 pacientmi (29,3 %) v skupine lenalidomid / štandardne dávковaný dexametazón.

V post-hoc analýze bola pozorovaná nižšia mortalita v skupine lenalidomid/ nízкодávковaný dexametazón 6,8 % (15/220) v porovnaní so skupinou lenalidomid / štandardne dávковaný dexametazón 19,3% (43/223) u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, s mediánom sledovania 72,3 týždňa.

Avšak, po dlhšej dobe sledovania, sa rozdiel v celkovom prežívaní v prospech lenalidomidu/nízko dávковaného dexametazónu znižuje.

Mnohopočetný myelóm s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu sa vyhodnocovala v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, štúdiách fázy 3 (MM-009 a MM-010). Štúdie boli vykonávané u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí v minulosti už podstúpili inú liečbu. V štúdiách boli pacienti rozdelení do dvoch paralelných kontrolných skupín a porovnávala sa liečba lenalidomidom plus dexametazónom oproti liečbe samotným dexametazónom. Z 353 pacientov v štúdiách MM-009 a MM-010, ktorým sa podával lenalidomid/dexametazón, bolo 45,6 % vo veku 65 rokov a starších. Zo 704 pacientov vyhodnocovaných v štúdiách MM-009 a MM-010 bolo 44,6 % vo veku 65 rokov a starších.

V oboch štúdiách užívali pacienti v skupine lenalidomid/dexametazón (len/dex) 25 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň a zodpovedajúcu kapsulu placeba jedenkrát denne v 22. až 28. deň každého 28-dňového cyklu. Pacienti v skupine placebo/dexametazón (placebo/dex) užívali 1 kapsulu placeba denne v 1. až 28. deň každého 28-dňového cyklu. Pacienti v oboch liečebných skupinách užívali 40 mg dexametazónu perorálne jedenkrát denne v 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. deň každého 28-dňového cyklu počas prvých 4 cyklov liečby. Po prvých 4 cykloch liečby bola dávka dexametazónu znížená na 40 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 4 deň každého 28-dňového cyklu. V oboch štúdiách sa s liečbou pokračovalo až do progresie ochorenia. V oboch štúdiách bola povolená úprava dávkovania na základe klinických a laboratórnych nálezov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v rámci hodnotenia účinnosti v oboch štúdiách bol čas do progresie (*Time To Progression*, TTP). Celkove sa v štúdii MM-009 vyhodnotilo 353 pacientov; 177 v skupine len/dex a 176 v skupine placebo/dex a v štúdii MM-010 sa celkove vyhodnotilo 351 pacientov; 176 v skupine len/dex a 175 v skupine placebo/dex.

V oboch štúdiách boli východiskové demografické vlastnosti a charakteristika súvisiaca s chorobou pacientov medzi skupinami len/dex a placebo/dex porovnateľné. Obe skupiny pacientov predstavovali vekový medián 63 rokov, s porovnateľným pomerom mužov k ženám. Stav podľa kritérií ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), ako aj počet a druh predchádzajúcich terapií, bol medzi oboma skupinami porovnateľný.

Predbežná analýza oboch štúdií preukázala, že vzhľadom na primárny koncový ukazovateľ, čas do progresie ochorenia TTP (medián sledovania 98,0 týždňov), bol len/dex štatisticky signifikantne lepší ($p < 0,00001$) ako samotným dexametazón. Pomer kompletnej odpovede a celkovej odpovede bol v oboch štúdiách v skupine len/dex tiež signifikantne vyšší ako v skupine placebo/dex. Výsledky týchto analýz následne viedli k odslepeniu oboch štúdií, aby pacientom zo skupiny placebo/dex mohla byť podávaná kombinovaná liečba len/dex.

Vykonal sa rozšírená analýza účinnosti s mediánom sledovania 130,7 týždňov. Tabuľka 11 súhrnne uvádza výsledky analýz účinnosti pokračovacej liečby – súhrnné štúdie MM-009 a MM-010.

V tejto súhrnnej rozšírenej analýze pokračovacej liečby bol medián TTP 60,1 týždňov (95 % IS: 44,3; 73,1) u pacientov liečených len/dex ($N = 353$) oproti 20,1 týždňom (95 % IS: 17,7; 20,3) u pacientov liečených placebo/dex ($N = 351$). Medián prežitia bez progresie bol 48,1 týždňov (95 % IS: 36,4; 62,1) u pacientov liečených len/dex oproti 20,0 týždňom (95 % IS: 16,1; 20,1) u pacientov liečených placebo/dex. Medián trvania liečby bol 44,0 týždňov (min: 0,1; max: 254,9) pri len/dex a 23,1 týždňov (min: 0,3 max: 238,1) pri placebe/dex. Hodnoty kompletnej odpovede (*Complete Response*, CR), čiastočnej odpovede (*Partial Response*, PR) a celkovej odpovede (CR+PR) v skupine len/dex zostali v oboch štúdiách signifikantne vyššie ako v skupine placebo/dex. Medián celkového prežívania (*Overall Survival*, OS) v rozšírenej analýze pokračovacej liečby súhrnných štúdií bol 164,3 týždňov (95 % IS: 145,1; 192,6) u pacientov liečených len/dex oproti 136,4 týždňom (95 % IS: 113,1; 161,7) u pacientov liečených placebo/dex. Napriek tomu, že 170 z 351 pacientov randomizovaných pre placebo/dex užilo lenalidomid po progresii ochorenia alebo po otvorení štúdií, súhrnná analýza celkového prežívania preukázala štatisticky signifikantne lepšie prežívanie pri len/dex v porovnaní s placebo/dex (pomer rizika [*Hazard Ratio*, HR] = 0,833; 95 % IS = [0,687; 1,009], $p = 0,045$).

Tabuľka 11. Súhrn výsledkov analýzy účinnosti od dátumu ukončenia rozšírenej pokračovacej liečby — súhrnné štúdie MM-009 a MM-010 (ukončenie 23. júla 2008 a 2. marca 2008, v uvedenom poradí)

Cieľový ukazovateľ	len/dex (N=353)	placebo/dex (N=351)	
Čas do udalosti			HR [95 % IS], p-hodnota ^a
Čas do progresie Medián [95 % IS], týždne	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], $p < 0,001$
Obdobie bez progresie Medián [95 % IS], týždne	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473] $p < 0,001$
Celkové prežívanie Medián [95 % IS], týždne 1-ročné celkové prežívanie	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009] $p = 0,045$
Miera odpovede			Pomer pravdepodobnosti [95 % IS], p-hodnota ^b
Celková odpoveď [n, %] Kompletná odpoveď [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: Dvojstranný (two-tailed) log rank test porovnávajúci krivky prežívania medzi liečenými skupinami

b: Dvojstranný (two-tailed) chi-kvadrát test korigovaný pre spojitost

Myelodysplastický syndróm

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu sa hodnotili u pacientov s myelodysplastickým syndrómom s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom s anémiou závislou od transfúzií v súvislosti s cytogenetickou abnormalitou deléciou 5q spolu s ďalšími cytogenetickými abnormalitami alebo bez nich v dvoch hlavných štúdiách: v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdii fázy 3 s 3 skupinami s dvoma dávkami perorálneho lenalidomidu (10 mg a 5 mg) oproti placebo (MDS-004); a v multicentrickej, nezaslepenej štúdii fázy 2 s jednou skupinou s lenalidomidom (10 mg) (MDS-003).

Výsledky uvedené nižšie predstavujú populáciu „intent to treat“ skúmanú v MDS-003 a MDS-004; pričom výsledky v subpopulácii s izolovanou deléciou 5q sú uvedené samostatne.

V štúdií MDS-004, v ktorej bolo 205 pacientov rovnako randomizovaných pre užívanie lenalidomidu 10 mg, 5 mg alebo placebo, analýza primárnej účinnosti pozostávala z porovnania miery nezávislosti od transfúzie v skupinách s 10 mg a 5 mg lenalidomidu oproti skupine s placebom (dvojito zaslepená fáza trvajúca 16 až 52 týždňov a nezaslepená fáza trvajúca celkovo 156 týždňov). Pacienti bez dôkazu aspoň malej odozvy v erytrocytovom rade po 16 týždňoch museli liečbu ukončiť. Pacienti s preukázanou aspoň malou odozvou v erytrocytovom rade mohli pokračovať v liečbe až do relapsu v erytrocytovom rade, progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Pacienti, ktorí spočiatku dostávali placebo alebo 5 mg lenalidomidu a nedosiahli aspoň malú odpoveď erytroidného radu po 16 týždňoch liečby, mohli prejsť z placeba na 5 mg lenalidomidu alebo pokračovať v liečbe lenalidomidom vo vyššej dávke (5 mg až 10 mg).

V štúdií MDS-003, v ktorej 148 pacientov užívalo lenalidomid v dávke 10 mg, analýza primárnej účinnosti pozostávala z hodnotenia účinnosti terapie lenalidomidom na dosiahnutie hematopoetického zlepšenia u pacientov s myelodysplastickým syndrómom s nízkym alebo intermediárnym-1 rizikom.

Tabuľka 12. Súhrn výsledkov účinnosti – štúdie MDS-004 (dvojito zaslepená fáza) a MDS-003, populácia „intent to treat“

Koncový ukazovateľ	MDS-004 N = 205			MDS-003 N = 148
	10 mg [†] N = 69	5 mg ^{††} N = 69	Placebo* N = 67	10 mg N = 148
Nezávislosť od transfúzie (≥ 182 dní) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Nezávislosť od transfúzie (≥ 56 dní) [#]	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Medián času do nezávislosti od transfúzie (týždne)	4,6	4,1	0,3	4,1
Medián trvania nezávislosti od transfúzie (týždne)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Medián zvýšenia Hgb, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Pacienti liečení lenalidomidom v dávke 10 mg počas 21 dní z 28-dňových cyklov.

^{††} Pacienti liečení lenalidomidom v dávke 5 mg počas 28 dní z 28-dňových cyklov.

* Väčšina pacientov užívajúcich placebo ukončila dvojito zaslepenú liečbu pre nedostatočnú účinnosť po 16 týždňoch liečby, ešte pred vstupom do nezaslepenej fázy.

[#] Súvisiaca so zvýšením Hgb o ≥ 1 g/dl.

[∞] Nedosiahnutý (t.j. medián sa nedosiahol).

V štúdií MDS-004 významne väčší podiel pacientov s myelodysplastickým syndrómom dosiahol primárny cieľový ukazovateľ nezávislosti od transfúzie (> 182 dní) pri dávke 10 mg lenalidomidu v porovnaní s placebom (55,1 % oproti 6,0 %). Spomedzi 47 pacientov s izolovanou cytogenetickou abnormalitou - deléciou 5q a liečených 10 mg lenalidomidu dosiahlo 27 pacientov (57,4 %) nezávislosť od transfúzie erytrocytov.

Medián času do nezávislosti od transfúzie bol v skupine s 10 mg lenalidomidu 4,6 týždňov. Medián trvania nezávislosti od transfúzie sa nedosiahol v žiadnej z liečebných skupín, ale mohol presiahnuť 2 roky u pacientov liečených lenalidomidom. Medián zvýšenia hemoglobínu (Hgb) z východiskovej hodnoty v skupine s 10 mg bol 6,4 g/dl.

Ďalšie cieľové ukazovatele štúdie zahrňali cytogenetickú odpoveď (v skupine s 10 mg sa pozorovali veľké a malé cytogenetické odpovede u 30,0 % a 24,0 % pacientov, v uvedenom poradí), hodnotenie kvality života súvisiacej so zdravím (Health Related Quality of Life - HRQoL) a progresiu do akútnej myeloidnej leukémie. Výsledky cytogenetickej odpovede a HRQoL sa zhodovali so zisteniami primárneho cieľového ukazovateľa a boli v prospech liečby lenalidomidom v porovnaní s placebom.

V štúdií MDS-003 veľký podiel pacientov s myelodysplastickým syndrómom dosiahol nezávislosť od transfúzie (> 182 dní) pri dávke 10 mg lenalidomidu (58,1 %). Medián času do nezávislosti od transfúzie bol 4,1 týždňov.

Medián trvania nezávislosti od transfúzie bol 114,4 týždňov. Medián zvýšenia hemoglobínu (Hgb) bol 5,6 g/dl. Veľké a malé cytogenetické odpovede sa pozorovali u 40,9 % a 30,7 % pacientov, v uvedenom poradí.

Veľká skupina osôb zaradených do štúdie MDS-003 (72,9 %) a MDS-004 (52,7 %) predtým dostávala látky stimulujúce erytropoézu.

Lymfóm z plášťových buniek

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu sa hodnotili u pacientov s lymfómom z plášťových buniek v multicentrickej, randomizovanej otvorenej štúdii fázy 2 v porovnaní s monoterapiou vybranou skúšajúcim u pacientov, ktorí boli refraktérni voči ich poslednej terapii alebo mali jeden až trikrát relaps ochorenia (štúdia MCL-002).

Zahrnutí boli pacienti vo veku minimálne 18 rokov s histologicky potvrdeným lymfómom z plášťových buniek a CT-preukázateľným ochorením. U pacientov sa vyžadovalo, aby sa podrobili primeranej predchádzajúcej liečbe, s najmenej jedným režimom kombinovanej chemoterapie. Pacienti tiež mali byť nevhodní na intenzívnu chemoterapiu a/alebo transplantáciu v čase zaradenia do štúdie. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 do ramena s lenalidomidom alebo do kontrolného ramena. Voľba liečby skúšajúcim bola vybraná pred randomizáciou a pozostávala z monoterapie chlorambucilom, cytarabínom, rituximabom, fludarabínom alebo gemcitabínom.

Lenalidomid bol podávaný perorálne 25 mg jedenkrát denne od 1. do 21. dňa (D1 až D21) opakujúcich sa 28-dňových cyklov do progresie alebo do neprijateľnej toxicity. Pacienti so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek dostávali zníženú začiatkovú dávku 10 mg denne v tom istom režime.

Východiskové demografické údaje boli porovnateľné medzi ramenom s lenalidomidom a kontrolným ramenom. Obidve populácie pacientov uvádzali medián veku pacientov 68,5 rokov s porovnateľným pomerom mužov a žien. ECOG skóre bolo porovnateľné v obidvoch skupinách, ako aj počet prechádzajúcich terapií.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v štúdii MCL-002 bolo prežívanie bez progresie (progression free survival – PFS).

Výsledky účinnosti pre IIT (*Intent-to-Treat*) populáciu boli hodnotené IRC (*Independent Review Committee*) a sú uvedené v tabuľke 13 nižšie.

Tabuľka 13. Súhrn výsledkov účinnosti – štúdia MCL-002, intent-to-treat populácia

	Rameno s lenalidomidom N = 170	Kontrolné rameno N = 84
PFS		
PFS, medián^a [95 % CI]^b (týždne)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekvenčné HR [95 % CI]^e	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekvenčný log-rank test, p-hodnota^e	0,004	
Odpoveď^a, n (%)		
Kompletná odpoveď (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Parciálna odpoveď (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabilné ochorenie (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Progresia ochorenia (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Neurobené/Chýbajúce	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % CI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-hodnota^e	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95 % CI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-hodnota^e	0,043	
Trvanie odpovede, medián^a [95 %-CI] (týždne)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Celkové prežívanie (OS)		
HR [95 %-CI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rank test, p-hodnota	0,520	

CI = interval spoľahlivosti; CRR = miera kompletnej odpovede; CR = kompletná odpoveď; CRu = nepotvrdená kompletná odpoveď; DMC = Výbor pre monitorovanie dát (Data Monitoring Committee); ITT = intent-to-treat; HR = miera rizika; KM = Kaplan-Meier; MIPI = medzinárodný prognostický index

pre lymfóm z plášťových buniek (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index); NA = nestanoviteľné; ORR = miera celkovej odpovede; PD = progresia ochorenia; PFS = prežívanie bez progresie; PR = parciálna odpoveď; SCT = transplantácia kmeňových buniek; SD = stabilné ochorenie; SE = štandardná chyba.

^a Medián bol založený na KM analýze.

^b Rozsah bol vypočítaný ako 95 % CI s mediánu doby prežitia.

^c Priemer a medián sú jednorozmerné štatistické údaje bez úpravy pre cenzurovanie.

^d Stratifikácia premenných zahŕňala čas od diagnózy do prvej dávky (< 3 roky a ≥ 3 roky), čas od poslednej predchádzajúcej systémovej anti-lymfómovej liečby do prvej dávky (< 6 mesiacov a ≥ 6 mesiacov), predchádzajúce SCT (áno alebo nie) a MIPI na začiatku (nízke, stredné, a vysoké riziko).

^e Sekvenčný test bol založený na váženom priemere štatistického log-rank testu s použitím nestratifikovaného log-rank testu pre nárast vzoriek a nestratifikovaného log-rank testu primárnej analýzy. Vážené priemery sú založené na pozorovaných udalostiach, ktoré nastali v čase tretieho DMC stretnutia, a na rozdiel medzi pozorovanými a očakávanými udalosťami v čase primárnej analýzy. Uvedený je asociovaný sekvenčný HR a zodpovedajúci 95 % CI.

V štúdiu MCL-002 ITT populácie bol celkovo zjavný nárast skorých úmrtí počas 20 týždňov v ramene s lenalidomidom 22/170 (13 %) oproti 6/84 (7 %) v kontrolnom ramene. U pacientov s vysokou nádorovou záťažou boli zodpovedajúce údaje 16/81 (20 %) a 2/28 (7 %) (pozri časť 4.4).

Folikulárny lymfóm

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu v kombinácii s rituximabom v porovnaní s rituximabom s placebom boli hodnotené u pacientov s relabovaným/refraktérnym iNHL vrátane FL v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej kontrolovanej štúdiu fázy 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Randomizovaných bolo celkovo 358 pacientov vo veku minimálne 18 rokov s histologicky potvrdeným MZL alebo 1., 2. alebo 3. stupňom FL (CD20+ pomocou prietokovej cytometrie alebo histochemie) skúšajúcim alebo lokálnym patológom v pomere 1:1. Osoby boli v minulosti liečené minimálne jednou predchádzajúcou chemoterapiou, imunoterapiou alebo chemoimunoterapiou.

Lenalidomid sa podával perorálne jedenkrát denne 20 mg po dobu prvých 21 dní opakovaného 28-dňového cyklu v priebehu 12 cyklov alebo do neprijateľnej toxicity. Dávka rituximabu bola 375 mg/m² každý týždeň v 1. cykle (1., 8., 15. a 22. deň) a 1. deň každého 28-dňového cyklu po dobu 2. až 5. cyklu. Všetky výpočty dávok rituximabu boli založené na pacientovom povrchu tela (*Body surface area*, BSA) s použitím pacientovej aktuálnej hmotnosti.

Demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli podobné v oboch liečebných skupinách.

Primárnym cieľom štúdie bolo porovnať účinnosť lenalidomidu v kombinácii s rituximabom a rituximabu s placebom u pacientov s relabovaným/refraktérnym FL 1., 2. alebo 3a stupňa alebo MZL. Účinnosť bola určená na základe PFS ako primárny cieľ, stanovený pomocou IRC podľa kritérií Medzinárodnej pracovnej skupiny 2007 (*International Working Group*, IWG), ale bez pozitronovej emisnej tomografie (*Positron emission tomography*, PET).

Druhotným cieľom štúdie bolo porovnať bezpečnosť lenalidomidu v kombinácii s rituximabom a rituximabu s placebom. Ďalšie druhotné ciele boli porovnať účinnosť rituximabu v kombinácii s lenalidomidom a rituximabu s placebom podľa nasledujúcich ďalších parametrov účinnosti:

Stupeň celkovej odpovede (*Overall response rate*, ORR), miera CR a dĺžka trvania odpovede (*Duration of response*, DoR) podľa IWG 2007 bez PET a OS.

Výsledky z celkovej populácie zahŕňajúcej pacientov s FL a MZP preukázali, že pri mediáne následného sledovania 28,3 mesiacov štúdia splnila primárny koncový ukazovateľ PFS s pomerom rizika (HR) (95% interval spoľahlivosti [CI]) 0,45 (0,33;0,61), p-hodnota < 0,0001. Výsledky účinnosti u pacientov s folikulárnym lymfómom sú prezentované v tabuľke 14.

Tabuľka 14: Súhrn údajov o účinnosti u pacientov s folikulárnym lymfómom – štúdia CC-5013-NHL-007

	FL (N = 295)	
	Lenalidomid a rituximab (N = 147)	Placebo a rituximab (N = 148)
Prežitie bez progresie (Progression free survival, PFS) (Pravidlá cenzúry EMA)		
Medián PFS ^a (95 % CI) (mesiace)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95 % CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-hodnota	< 0,0001 ^c	
Objektívna odpoveď ^d (CR +PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI ^f	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Celková odpoveď ^d n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95 % CI ^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Dĺžka trvania odpovede ^d (medián) (mesiace) 95 % CI ^a	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Celkové prežitie ^{d,e} (Overall survival, OS)		
Miera OS v 5 rokoch, n (%) 95 % CI	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95 % CI]	0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Sledovanie		
Medián dĺžky trvania sledovania (min., max.) (mesiace)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

^a Medián je založený na analýze Kaplan-Meiera.

^b Pomer rizika a jeho interval spoľahlivosti boli odvodené od nestratifikovaného Cox proportional hazard modelu.

^{c-1} P-hodnota z log-rank testu

^d Sekundárne a výskumné ciele nie sú α -kontrolované

^e Pri mediáne sledovania 66,1 mesiacov bolo v skupine R² 19 úmrtí a v kontrolnej skupine 38 úmrtí.

^f Exaktný interval spoľahlivosti pre binomálnu distribúciu.

Folikulárny lymfóm u pacientov refraktérnych na rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Do obdobia úvodnej liečby s 12 cyklami lenalidomidu plus rituximabu bolo celkovo zaradených 232 pacientov vo veku minimálne 18 rokov s histologicky potvrdeným FL (1., 2. alebo 3a stupňa alebo MZL) skúšajúcim alebo lokálnym patológom. Osoby, ktoré na konci obdobia úvodnej liečby dosiahli CR/CRu, PR alebo SD boli randomizované a vstúpili do obdobia udržiavacej liečby. Všetci pacienti, ktorí boli zaradení, podstúpili v minulosti aspoň jednu liečbu lymfómu. V porovnaní so štúdiou NHL-007 štúdia NHL-008 zahŕňala pacientov, ktorí boli refraktérni k rituximabu (žiadna odpoveď alebo relaps do 6 mesiacov od liečby rituximabom alebo boli dvojito refraktérni k rituximabu a chemoterapii).

V priebehu indukčného obdobia liečby bol lenalidomid 20 mg podávaný 1.-21. deň opakovaných 28-dňových cyklov po dobu 12 cyklov alebo do neprijateľnej toxicity alebo do odvolania súhlasu alebo progresie ochorenia. Dávka rituximabu bola 375 mg/m² každý týždeň v 1. cykle (1., 8., 15. a 22. deň) a 1. deň každého druhého 28-dňového cyklu (3., 5., 7., 9. a 11. cyklus) po dobu terapie 12 cyklov. Všetky výpočty dávok rituximabu boli založené na pacientovom povrchu tela (*Body surface area, BSA*) s použitím pacientovej aktuálnej váhy.

Prezentované údaje sú založené na predbežnej analýze zameriavajúcej sa na jednoskupinovú liečebnú indukčnú obdobie. Účinnosť bola založená na ORR podľa najlepšej odpovede ako primárny cieľ s využitím modifikácie z roku 1999 Medzinárodnej pracovnej skupiny kritérií odpovede (*International Working Group Response Criteria*, IWRC). Druhotným cieľom bolo zhodnotiť ostatné parametre účinnosti ako DoR.

Tabuľka 15: Súhrn údajov o celkovej účinnosti (Liečebné indukčné obdobie) – štúdia CC-5013-NHL-008

	Všetci pacienti			Pacienti s FL		
	Celkom N=187 ^a	refraktérny k rituximabu: Áno N=77	refraktérny k rituximabu: Nie N=110	Celkom N=148	refraktérny k rituximabu: Áno N=60	refraktérny k rituximabu: Nie N=88
ORR (%) (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)
Počet osôb s odpoveďou	N=127	N=45	N=82	N=104	N=35	N=69
% osôb s DoR ^b ≥ 6 mesiacov (95% CI) ^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
% osôb s DoR ^b ≥ 12 mesiacov (95% CI) ^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

CI = interval spoľahlivosti; DOR = trvanie odpovede; FL = folikulárny lymfóm

^aPrimárna analýza populácie z tejto štúdie je populácia vyhodnocovania indukčnej účinnosti (*Induction Efficacy Evaluable*, IEE)

^bTrvanie odpovede je definované ako čas (mesiace) od začiatku odpovede (aspoň PR) po dokumentovanú progresiu ochorenia alebo úmrtie, čo sa vyskytne skôr.

^cŠtatistické údaje získané Kaplanovou-Meierovou metódou. 95% CI je na základe Greenwoodovho vzorca.

Poznámky: Analýza sa uskutočnila len u osôb, ktoré dosiahli PR alebo lepší výsledok po dátume prvej dávky úvodnej liečby a pred akoukoľvek liečbou udržiavacieho obdobia a akoukoľvek následnou liečbou lymfómu v úvodnom období. Percentuálne hodnoty sú na základe celkového počtu osôb, ktoré dosiahli odpoveď.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky (*European Medicine Agency*, EMA) udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim lenalidomid vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie so zrelými novotvarmi z B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lenalidomid má asymetrický atóm uhlíka a môže preto existovať v opticky aktívnych formách S(-) a R(+). Lenalidomid sa produkuje ako racemická zmes. Lenalidomid je všeobecne lepšie rozpustný v organických rozpúšťadlách, ale najvyššiu rozpustnosť vykazuje v pufrovom roztoku 0,1N HCl.

Absorpcia

Lenalidomid sa po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom nalačno rýchlo absorbuje a dosahuje maximálne koncentrácie v plazme 0,5 až 2 hodiny po podaní. U pacientov, rovnako ako u zdravých dobrovoľníkov, sa maximálna koncentrácia (C_{max}) a plocha pod krivkou závislosti času a koncentrácie (AUC) zvyšujú úmerne so zvyšovaním dávky. Opakované dávky nespôsobujú značnú akumuláciu lieku. Relatívna expozícia S- a R-stereoizomérom lenalidomidu v plazme je približne 56 % a 44 %.

Súbežné podávanie s vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tukov u zdravých dobrovoľníkov znižuje mieru absorpcie, čo má za následok zníženie plochy pod krivkou závislosti koncentrácie a času (AUC) približne o 20 % a zníženie C_{max} v plazme o 50 %. V hlavných registračných štúdiách s mnohopočetným myelómom a myelodysplastickým syndrómom, v ktorých sa stanovila bezpečnosť a účinnosť lenalidomidu, bol však liek podávaný bez ohľadu na príjem jedla. A tak sa môže lenalidomid podávať s jedlom alebo bez jedla.

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že miera perorálnej absorpcie lenalidomidu je podobná u pacientov s MM, MDS aj MCL.

Distribúcia

In vitro bolo viazanie (^{14}C)-lenalidomidu na proteíny v plazme nízke, s priemerným viazaním na proteíny v plazme na úrovni 23 % u pacientov s mnohopočetným myelómom a 29 % u zdravých dobrovoľníkov.

Lenalidomid je prítomný v ľudskej sperme ($< 0,01$ % dávky) po podaní 25 mg/deň a 3 dni po ukončení užívania je liek nedetekovateľný v sperme zdravých osôb (pozri časť 4.4).

Biotransformácia a eliminácia

Výsledky metabolických štúdií ľudí *in vitro* preukázali, že lenalidomid nie je metabolizovaný prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450, čo naznačuje, že podávanie lenalidomidu s liekmi, ktoré inhibujú enzýmy cytochrómu P450, pravdepodobne nevedie k metabolickým liekovým interakciám u ľudí. *In vitro* štúdie naznačujú, že lenalidomid nemá inhibičný účinok na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A alebo UGT1A1. Preto je pravdepodobné, že lenalidomid nespôsobí klinicky významné liekové interakcie pri súbežnom podávaní so substrátmi týchto enzýmov.

Štúdie uskutočnené *in vitro* naznačujú, že lenalidomid nie je substrátom proteínu rezistencie karcinómu prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP) u ľudí, transportných proteínov vyvolávajúce rezistenciu na viaceré lieky MRP1, MRP2 alebo MRP3 (multidrug resistance protein, MRP), transportérov OAT1 a OAT3 pre organické anióny (organic anion transporters, OAT), polypeptidového transportéru 1B1 pre organické anióny (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1), transportérov OCT1 a OCT2 pre organické katióny (organic cation transporter, OCT), proteínu vylučujúceho viaceré lieky a toxíny MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein, MATE) a neobvyklých transportérov OCTN1 a OCTN2 pre organické katióny (organic cation transporters novel, OCTN).

In vitro štúdie naznačujú, že lenalidomid nemá inhibičný účinok na exportnú pumpu žľových solí u ľudí (human bile salt export pump, BSEP), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 a OCT2.

Väčšia časť lenalidomidu sa vylúči renálnym vylučovaním. Podiel renálneho vylučovania v celkovom klírense u osôb s normálnou funkciou obličiek bol 90 %, pričom 4 % lenalidomidu sa vylúčilo stolicou.

Lenalidomid sa slabo metabolizuje, nakoľko 82 % dávky sa vylúči v nezmenenej forme močom. Hydroxy-lenalidomid predstavuje 4,59 % a N-acetyl-lenalidomid 1,83 % vylúčenej dávky. Renálny klírens lenalidomidu prevyšuje mieru glomerulárnej filtrácie a preto je aspoň do určitej miery aktívne vylučovaný.

V dávkach 5 až 25 mg/deň je polčas v plazme u zdravých dobrovoľníkov približne 3 hodiny a u pacientov s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom alebo lymfómom z plášťových buniek sa pohybuje od 3 do 5 hodín.

Staršie osoby

Nevykonalí sa žiadne klinické štúdie na hodnotenie farmakokinetiky lenalidomidu u starších osôb. Populačné farmakokinetické analýzy zahŕňali pacientov vo veku 39 až 85 rokov a naznačujú, že vek neovplyvňuje klírens lenalidomidu (prítomnosť v plazme). Keďže je u starších osôb pravdepodobnejšia znížená funkcia obličiek, pri voľbe dávkovania sa odporúča opatrnosť a je vhodné sledovať funkciu obličiek.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lenalidomidu sa skúmala u osôb s poruchou funkcie obličiek z dôvodu iných ako malígnych ochorení. V tejto štúdii sa na klasifikáciu funkcie obličiek použili dve metódy: klírens kreatinínu v moči meraný počas 24 hodín a klírens kreatinínu stanovený pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Výsledky naznačujú, že so znížením funkcie obličiek (< 50 ml/min) úmerne klesá celkový klírens lenalidomidu, čo má za následok zvýšenie AUC. AUC sa zvýšilo približne 2,5, 4 a 5-násobne u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek,

s ťažkou poruchou funkcie obličiek a s terminálnym štádiom obličkového ochorenia, v uvedenom poradí, v porovnaní so skupinou zahrňujúcou osoby s normálnou funkciou obličiek a osoby s miernou poruchou funkcie obličiek. Počas lenalidomidu sa z približne 3,5 hodín u pacientov s klírensom kreatinínu > 50 ml/min zvyšuje na viac ako 9 hodín u pacientov so zníženou funkciou obličiek s klírensom kreatinínu < 50 ml/min. Porucha funkcie obličiek však nezmenila vstrebávanie lenalidomidu po perorálnom podaní. Hodnota C_{max} je u zdravých jedincov a pacientov s poruchou funkcie obličiek podobná. Približne 30 % liečiva v tele sa vylúčilo počas jednej 4-hodinovej dialýzy. Odporúčaná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek je opísaná v časti 4.2.

Porucha funkcie pečene

Populačné farmakokinetické analýzy zahŕňali pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (N=16, celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 x hornej hranice normálneho rozmedzia alebo AST > horná hranica normálneho rozmedzia) a naznačujú, že mierna porucha funkcie pečene neovplyvňuje klírens lenalidomidu (prítomnosť v plazme). Nie sú dostupné žiadne údaje u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene.

Iné vnútorné faktory

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že telesná hmotnosť (33 – 135 kg), pohlavie, rasa a typ hematologickej malignity (MM, MDS alebo MCL) nemajú klinicky významný účinok na klírens lenalidomidu u dospelých pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdia embryofetálneho vývoja sa vykonala na opiciach, ktorým sa podával lenalidomid v dávkach od 0,5 a až do 4 mg/kg/deň. Pozorovania tejto štúdie naznačujú, že lenalidomid spôsobil externé malformácie, vrátane nepriechodnosti anusu a malformácie horných a dolných končatín (skrivená, skrútená, deformovaná, zle otočená a/alebo chýbajúca časť končatiny, oligodaktília a/alebo polydaktília) u potomstva samíc opíc, ktoré dostávali liečivo počas gravidity.

U jednotlivých plodov sa pozorovali aj rôzne viscerálne zmeny (zmena farby, červené ložiská v rozličných orgánoch, malé množstvo bezfarebného tkaniva nad atrioventrikulárnou chlopňou, malý žľezík, deformovaná bránica).

Lenalidomid môže mať akútny toxický účinok; minimálna smrteľná dávka po perorálnom podaní bola u hlodavcov > 2000 mg/kg/deň. Opakované perorálne podanie dávky 75, 150 a 300 mg/kg/deň potkanom po dobu až 26 týždňov spôsobilo v prípade všetkých 3 dávok a najvýraznejšie u samíc, zvrtné, s liečbou súvisiace zvýšenie mineralizácie v obličkovej panvičke. Za hodnotu dávky bez pozorovaného nepriaznivého účinku (no observed adverse effect level, NOAEL) sa považovala hodnota do 75 mg/kg/deň, ktorá je približne 25-násobne vyššia ako denná expozícia u ľudí na základe expozície AUC. Opakované perorálne podávanie 4 a 6 mg/kg/deň opiciam po dobu až 20 týždňov viedlo k úmrtnosti a významnej toxicite (výrazná strata hmotnosti, znížený počet erytrocytov, leukocytov a trombocytov, krvácanie početných orgánov, zápal gastrointestinálneho traktu, lymfoidná atrofia a atrofia kostnej drene). Opakované perorálne podávanie v dávke 1 a 2 mg/kg/deň opiciam po dobu až 1 rok spôsobilo zvrtné zmeny v bunkovej štruktúre kostnej drene a mierny pokles pomeru myeloidných/erytroidných buniek a atrofii týmusu. Mierny pokles počtu leukocytov sa pozoroval pri dávke 1 mg/kg/deň, ktorá približne zodpovedá rovnakej dávke u ľudí na základe porovnaní AUC.

In vitro (bakteriálna mutácia, ľudské lymfocyty, lymfóm myší, transformácia embryonálnych buniek škrečka zlatého) a *in vivo* (mikronukleus potkanov) štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom na úrovni génov ani chromozómov. Štúdie karcinogenity s lenalidomidom sa neuskutočnili.

Štúdie vývojovej toxicity sa uskutočnili predtým na králikoch. V týchto štúdiách sa podávali králikom perorálne dávky 3, 10 a 20 mg/kg/deň. Pri dávkach 10 a 20 mg/kg/deň bola v závislosti od dávky pozorovaná absencia stredného laloka pľúc a narušenie polohy obličiek sa pozorovalo pri 20 mg/kg/deň. Aj keď sa tieto účinky pozorovali pri hladinách toxických pre matku, môžu byť pripísané priamemu účinku. Zmeny mäkkých tkanív a kostry sa tiež pozorovali u plodov pri dávkach 10 a 20 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

laktóza
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
koloidný bezvodý oxid kremičitý
stearan horečnatý

Obal kapsuly

Lenalidomide Accord 2,5 mg tvrdé kapsuly

želatína
čierny oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

Lenalidomide Accord 5 mg a Lenalidomide Accord 25 mg tvrdé kapsuly

želatína
oxid titaničitý (E171)

Lenalidomide Accord 7,5 mg tvrdé kapsuly

želatína
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
indigokarmín (E132)

Lenalidomide Accord 10 mg a Lenalidomide Accord 20 mg tvrdé kapsuly

želatína
indigokarmín (E132)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

Lenalidomide Accord 15 mg tvrdé kapsuly

želatína
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

Potlačový atrament

šelak
propylénglykol (E1520)
čierny oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
hydroxid draselný
oxid titaničitý (E171)
indigokarmín (E132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Lenalidomide Accord tvrdé kapsuly sú dostupné v perforovaných jednodávkových blistroch z OPA-AL-PVC/hliníkovej fólie.

Veľkosť balenia 7 x 1 alebo 21 x 1 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kapsuly sa nemajú otvárať ani drviť. Ak sa prášok z lenalidomidu dostane do kontaktu s kožou, koža sa má okamžite a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak sa lenalidomid dostane do kontaktu so sliznicami, majú sa dôkladne opláchnuť vodou.

Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri narábaní s blisterom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice.

Následne sa rukavice opatrne odstránia, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidujú sa v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blisterom alebo s kapsulou narábať (pozri časť 4.4).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

Lenalidomide Accord 2,5 mg tvrdé kapsuly

EU/1/18/1316/001
EU/1/18/1316/002

Lenalidomide Accord 5 mg tvrdé kapsuly

EU/1/18/1316/003
EU/1/18/1316/004

Lenalidomide Accord 7,5 mg tvrdé kapsuly

EU/1/18/1316/005

EU/1/18/1316/012

Lenalidomide Accord 10 mg tvrdé kapsuly

EU/1/18/1316/006

EU/1/18/1316/007

Lenalidomide Accord 15 mg tvrdé kapsuly

EU/1/18/1316/008

EU/1/18/1316/009

Lenalidomide Accord 20 mg tvrdé kapsuly

EU/1/18/1316/010

EU/1/18/1316/013

Lenalidomide Accord 25 mg tvrdé kapsuly

EU/1/18/1316/011

EU/1/18/1316/014

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v Module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

dstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

1. Držiteľ rozhodnutia o registrácii v spolupráci s príslušnými štátnymi orgánmi má dohodnúť podrobnosti programu kontrolovaného prístupu a tento program musí implementovať na národnej úrovni, aby sa zabezpečilo, že:
 - Pred začatím predpisovania (v prípade potreby výdaja lieku a po dohode s príslušným štátnym orgánom) dostanú všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí plánujú predpisovať (a vydávať) Lenalidomide Accord, Edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov, ktorý bude obsahovať:
 - o Príručku pre zdravotníckeho pracovníka
 - o Príručku pre pacienta
 - o Kartú pacienta
 - o Formuláre informovanosti o rizikách
 - o Informácie o tom, kde možno nájsť najnovší súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)

2. Držiteľ rozhodnutia o registrácii zavedie v každom členskom štáte Program prevencie tehotenstva (PPP). Podrobnosti PPP sa majú v každom členskom štáte schváliť v spolupráci s príslušnými štátnymi orgánmi a zaviesť do užívania pred uvedením lieku na trh.
3. Pred uvedením lieku na trh má držiteľ rozhodnutia o registrácii dohodnúť s príslušným štátnym orgánom v každom členskom štáte finálne znenie Priamej komunikácie zdravotníckym pracovníkom a Edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov a zabezpečiť, aby materiály obsahovali kľúčové prvky, ktoré sú opísané nižšie.
4. Držiteľ rozhodnutia o registrácii má dohodnúť v každom členskom štáte implementáciu programu kontrolovaného prístupu.

Kľúčové prvky, ktoré je potrebné zahrnúť

Edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov

Edukačný balík pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledovné prvky:

Príručka pre zdravotníckeho pracovníka

- Stručné informácie o lenalidomide.
- Maximálnu dĺžku predpísanej liečby
 - o 4 týždne liečby pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
 - o 12 týždňov liečby pre mužov a ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu z dôvodu teratogénnych účinkov lenalidomidu u zvierat a očakávaného teratogénneho účinku lenalidomidu u ľudí
- Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov a ošetrojúci personál týkajúce sa zaobchádzania s blistrom alebo s kapsulou Lenalidomidu Accord
- Povinnosti zdravotníckych pracovníkov, ktorí plánujú predpísať alebo vydať Lenalidomide Accord
 - o Potreba poskytnúť komplexné odporúčania a poradenstvo pre pacientov
 - o Zabezpečiť, že pacienti budú schopní dodržiavať požiadavky bezpečného používania Lenalidomidu Accord
 - o Potreba poskytnúť pacientom príslušnú príručku pre pacienta, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku
- Bezpečnostné poradenstvo týkajúce sa všetkých pacientov
 - o Opis rizika SPM
 - o Spôsob výdaja lenalidomidu po jeho predpísaní podľa podmienok schválených na národnej úrovni
 - o Všetky nepoužívané kapsuly sa majú po ukončení liečby vrátiť lekárnikovi
 - o Pacient nemá počas liečby Lenalidomidom Accord (ani počas prerušenia podávania) a minimálne 7 dní po jej ukončení darovať krv
- Opis PPP a kategorizácia pacientov na základe pohlavia a reprodukčného potenciálu
 - o Algoritmus implementácie PPP
 - o Definícia žien, ktoré môžu otehotnieť, a postupy predpisujúceho lekára, ak si nie je istý
- Bezpečnostné poradenstvo pre ženy, ktoré môžu otehotnieť
 - o Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
 - o Opis PPP
 - o Potreba účinnej antikoncepcie (a to aj v prípade, ak má žena amenoreu) a definícia účinnej antikoncepcie
 - o Ak pacientka potrebuje zmeniť alebo ukončiť metódu antikoncepcie má informovať:
 - Lekára predpisujúceho antikoncepciu o tom, že užíva lenalidomid
 - Lekára predpisujúceho lenalidomid o tom, že ukončila alebo zmenila metódu antikoncepcie
 - o Režim tehotenských testov
 - Poradenstvo ohľadom vhodných testoch

- Pred začatím liečby
- Počas liečby na základe metódy antikoncepcie
- Po ukončení liečby
- o Potreba okamžite ukončiť liečbu Lenalidomidom Accord pri podozrení na tehotenstvo
- o Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo

Bezpečnostné poradenstvo pre mužov

- o Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
- o Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (a to aj v prípade, keď muž podstúpil vazektómiu):
 - Počas liečby Lenalidomidom Accord
 - Počas minimálne 7 dní po poslednej dávke
- o Počas liečby (ani počas prerušenia podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby Lenalidomidom Accord nemá darovať spermu ani spermie
- o Ak partnerka muža otehotnie počas obdobia, kedy muž užíva Lenalidomide Accord, alebo krátko po ukončení užívania Lenalidomidu Accord, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára

Požiadavky v prípade tehotenstva

- o Pokyny na okamžité ukončenie liečby Lenalidomidom Accord u pacientky, u ktorej existuje podozrenie na tehotenstvo
 - o Potreba poslať pacientku k lekárovi so špecializáciou alebo skúsenosťami v teratológii a jej diagnostike, ktorý situáciu vyhodnotí a poskytne poradenstvo
 - o Miestne kontaktné údaje na okamžité hlásenie akéhokoľvek podozrenia na tehotenstvo.
- Miestne kontaktné údaje na hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Príručky pre pacientov

Príručky pre pacientov majú byť v 3 variantoch:

- Príručka pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, a ich partnera
- Príručka pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Príručka pre mužov

Všetky príručky pre pacientov majú obsahovať nasledovné prvky:

- Lenalidomid je teratogénny u zvierat a očakáva sa teratogénny účinok u ľudí
- Opis karty pacienta a jej nevyhnutnosť
- Pokyny na zaobchádzanie s lenalidomidom pre pacientov, opatrovateľov a rodinných príslušníkov
- Národné alebo iné platné špecifické spôsoby výdaja Lenalidomidu Accord po jeho predpísaní
- Pacient nesmie dávať Lenalidomide Accord žiadnej inej osobe
- Pacient nesmie darovať krv počas liečby (vrátane obdobia prerušenia podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby Lenalidomidom Accord
- Pacient má povedať svojmu lekárovi o akýchkoľvek nežiaducich udalostiach
- Všetky nepoužívané kapsuly sa majú na konci liečby vrátiť lekárnikovi

Nasledujúce informácie sa majú poskytnúť v príslušnej brožúre:

Príručka pre ženy, ktoré môžu otehotnieť

- Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
- Opis PPP
- Potreba účinnej antikoncepcie a definícia účinnej antikoncepcie
- Ak pacientka potrebuje zmeniť alebo ukončiť metódu antikoncepcie musí informovať:
 - o Lekára predpisujúceho antikoncepciu o tom, že užíva lenalidomid
 - o Lekára predpisujúceho lenalidomid o tom, že ukončila alebo zmenila metódu antikoncepcie
- Režim tehotenských testov:
 - o Pred začatím liečby
 - o Počas liečby (vrátane prerušenia podávania), minimálne každé 4 týždne, okrem prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov

o Po ukončení liečby

- Potreba okamžite ukončiť liečbu Lenalidomidom Accord pri podozrení na tehotenstvo
- Potreba okamžite informovať ošetrojúceho lekára pri podozrení na tehotenstvo

Príručka pre mužov

- Nutnosť vyhnúť sa expozícii plodu
- Potreba používania kondómov, ak je sexuálna partnerka muža tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (a to aj v prípade, keď muž podstúpil vazektómiu):
 - o Počas liečby Lenalidomidom Accord (vrátane prerušenia podávania)
 - o Počas minimálne 7 dní po poslednej dávke
- Informácia o tom, že ak partnerka muža otehotnie, má muž okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára
- Počas liečby (ani počas prerušenia podávania) a počas minimálne 7 dní po ukončení liečby Lenalidomidom Accord nemá darovať spermu ani spermie

Karta pacienta alebo ekvivalentná pomôcka

Karta pacienta má obsahovať nasledovné prvky:

- Potvrdenie, že prebehlo vhodné osobné poradenstvo
- Dokumentáciu o reprodukčnom potenciáli
- Okienko (alebo podobný útvar), ktoré lekár zaškrtnie, aby potvrdil, že pacientka používa účinnú metódu antikoncepcie (ak ide o ženu, ktorá môže otehotnieť)
- Dátumy a výsledky tehotenských testov

Formuláre informovanosti o rizikách

Majú byť 3 typy formulárov informovanosti o rizikách, pre:

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť
- Ženy, ktoré nemôžu otehotnieť
- Mužov

Všetky formuláre informovanosti o rizikách majú obsahovať nasledovné prvky:

- upozornenie o teratogenite
- pacienti dostali vhodné osobné poradenstvo pred začiatkom liečby
- potvrdenie, že pacient rozumie riziku týkajúceho sa lenalidomidu a opatreniam PPP
- dátum osobného poradenstva
- údaje o pacientovi, podpis a dátum
- meno predpisujúceho lekára, podpis a dátum
- cieľ tohto dokumentu, t. j. ako je uvedené v PPP: „Cieľom formulára informovanosti o rizikách je chrániť pacientov a prípadné plody tak, že sa zabezpečí, aby boli pacienti plne informovaní a chápali riziko teratogenity a ďalšie nežiaduce reakcie spojené s používaním lenalidomidu. Tento dokument nie je zmluva a nikoho nezbavuje zodpovednosti v súvislosti s bezpečným používaním lieku a prevenciou expozície plodu.”

Formuláre informovanosti o rizikách pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú obsahovať aj:

- Potvrdenie, že lekár pacientku poučil o nasledovnom:
 - potrebe vyhnúť sa expozícii plodu
 - že ak je tehotná alebo plánuje otehotnieť, nesmie užívať lenalidomid
 - že rozumie nutnosti vyhnúť sa užívaniu lenalidomidu počas tehotenstva a bez prerušenia dodržiavať účinné metódy antikoncepcie, a to minimálne 4 týždne pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a minimálne 4 týždne po ukončení liečby
 - že ak potrebuje zmeniť metódu antikoncepcie alebo ju ukončiť, má informovať:
 - lekára, ktorý jej predpisuje antikoncepciu, že užíva Lenalidomide Accord
 - lekára, ktorý jej predpisuje Lenalidomide Accord, že prestala používať antikoncepciu alebo zmenila metódu antikoncepcie
 - o potrebe tehotenských testov, t.j. pred liečbou, minimálne každé 4 týždne počas liečby a po liečbe

- o potrebe okamžite ukončiť užívanie Lenalidomidu Accord pri podozrení na tehotenstvo
- o potrebe okamžite kontaktovať svojho lekára pri podozrení na tehotenstvo
- o tom, aby liek nedávala žiadnej inej osobe
- o tom, aby počas liečby (vrátane prerušení podávania) a minimálne 7 dní po ukončení liečby Lenalidomidom Accord nedarovala krv
- o tom, aby po ukončení liečby vrátila nepoužité kapsuly lekárnikovi

Formuláre informovanosti o rizikách pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť, majú obsahovať aj:

- Potvrdenie, že lekár pacientku poučil o nasledovnom:

- o tom, aby liek nedávala žiadnej inej osobe
- o tom, aby počas liečby (vrátane prerušení podávania) a minimálne 7 dní po ukončení liečby Lenalidomidom Accord nedarovala krv
- o tom, aby po ukončení liečby vrátila nepoužité kapsuly lekárnikovi

Formuláre informovanosti o rizikách pre mužov majú obsahovať aj:

- Potvrdenie, že lekár pacienta poučil o nasledovnom:

- potrebe vyhnúť sa expozícii plodu
- o tom, že lenalidomid sa nachádza v sperme, a o potrebe používať kondóm, ak je sexuálna partnerka muža tehotná alebo je žena, ktorá môže otehotnieť a nepoužíva účinnú antikoncepciu (a to aj v prípade, ak muž podstúpil vazektómiu)
- že ak jeho partnerka otehotnie, má o tom okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára a vždy používať kondóm
- o tom, aby liek nedával žiadnej inej osobe
- že počas liečby (vrátane prerušení podávania) a minimálne 7 dní po ukončení liečby Lenalidomidom Accord nemá darovať krv alebo spermu
- o tom, aby po ukončení liečby vrátil nepoužité kapsuly lekárnikovi

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 2,5 mg tvrdé kapsuly

lenalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 2,5 mg lenalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia.

Musíte dodržiavať Program prevencie tehotenstva pre lenalidomid.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1316/001 7 x 1 tvrdých kapsúl
EU/1/18/1316/002 21 x 1 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lenalidomide Accord 2,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 2,5 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 5 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 5 mg lenalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia.
Musíte dodržiavať Program prevencie tehotenstva pre lenalidomid.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1316/003 7 x 1 tvrdých kapsúl
EU/1/18/1316/004 21 x 1 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lenalidomide Accord 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 5 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 7,5 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 7,5 mg lenalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia.
Musíte dodržiavať Program prevencie tehotenstva pre lenalidomid.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1316/012 7 x 1 tvrdých kapsúl
EU/1/18/1316/005 21 x 1 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lenalidomide Accord 7,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 7,5 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 10 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 10 mg lenalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia.
Musíte dodržiavať Program prevencie tehotenstva pre lenalidomid.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1316/006 7 x 1 tvrdých kapsúl
EU/1/18/1316/007 21 x 1 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

Lenalidomide Accord 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 10 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 15 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 15 mg lenalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia.
Musíte dodržiavať Program prevencie tehotenstva pre lenalidomid.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1316/008 7 x 1 tvrdých kapsúl
EU/1/18/1316/009 21 x 1 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME

Lenalidomide Accord 15 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 15 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 20 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 20 mg lenalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia.
Musíte dodržiavať Program prevencie tehotenstva pre lenalidomid.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1316/013 7 x 1 tvrdých kapsúl
EU/1/18/1316/010 21 x 1 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lenalidomide Accord 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 20 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 25 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 25 mg lenalidomidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrdá kapsula

7 x 1 tvrdých kapsúl

21 x 1 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Riziko závažných vrodených chýb. Neužívajte počas tehotenstva alebo dojčenia.
Musíte dodržiavať Program prevencie tehotenstva pre lenalidomid.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1316/014 7 x 1 tvrdých kapsúl
EU/1/18/1316/011 21 x 1 tvrdých kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Lenalidomide Accord 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomide Accord 25 mg tvrdé kapsuly
lenalidomid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Lenalidomide Accord 2,5 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 5 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 7,5 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 10 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 15 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 20 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomide Accord 25 mg tvrdé kapsuly

lenalidomid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- **Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.**
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Lenalidomide Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lenalidomide Accord
3. Ako užívať Lenalidomide Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lenalidomide Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Lenalidomide Accord a na čo sa používa

Čo je Lenalidomide Accord

Lenalidomide Accord obsahuje liečivo „lenalidomid“. Tento liek patrí do skupiny liekov, ktoré ovplyvňujú činnosť vášho imunitného systému.

Na čo sa používa Lenalidomide Accord

Lenalidomide Accord sa používa u dospelých na:

- Mnohopočetný myelóm
- Myelodysplastický syndróm
- Lymfóm z plášťových buniek
- Folikulárny lymfóm

Mnohopočetný myelóm

Mnohopočetný myelóm je druh nádorového ochorenia, ktoré postihuje určitý druh bielych krviniek, tzv. plazmatických buniek. Tieto bunky sa zhromažďujú v kostnej dreni a množia sa, čím sa stávajú nekontrolovateľnými. Môže dôjsť k poškodeniu kostí a obličiek.

Mnohopočetný myelóm sa v podstate nedá vyliečiť. Avšak prejavy a príznaky môžu byť výrazne znížené alebo na určitú dobu vymiznúť. Tomuto sa hovorí „odpoveď“.

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm – u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu kostnej drene

Lenalidomide Accord sa používa samostatne ako udržiavacia liečba po dostatočnom zotavení sa pacientov po transplantácii kostnej drene.

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm – u pacientov, ktorí nemôžu byť liečení transplantáciou kostnej drene

Lenalidomide Accord sa užíva spolu inými liekmi. Tieto môžu zahŕňať:

- chemoterapeutickým liekom nazývaným „bortezomib“,
- Protizápalový lieko nazývaný „dexametazón“,
- chemoterapeutický liek (používaný na liečbu rakoviny) nazývaný „melfalán“
- a imunosupresívny liek (potlačujúci imunitu) nazývaný „prednizón“.

Tieto ďalšie lieky budete užívať na začiatku liečby a potom budete pokračovať v užívaní lenalidomidu samostatne.

Ak ste vo veku 75 rokov alebo starší, alebo máte stredne závažné až závažné problémy s obličkami, váš lekár vás bude pred začatím liečby starostlivo sledovať.

Mnohopočetný myelóm – u pacientov, ktorí už predtým podstúpili liečbu

Lenalidomide Accord sa užíva spolu s protizápalovým liekom nazývaným „dexametazón“.

Lenalidomid môže zastaviť zhoršovanie sa prejavov a príznakov mnohopočetného myelómu. Bolo tiež preukázané, že po liečbe oddiaľuje návrat príznakov mnohopočetného myelómu.

Myelodysplastické syndrómy (MDS)

MDS je súbor viacerých rôznych ochorení krvi a kostnej drene. Krvinky sa stávajú abnormálne a nefungujú správne. Pacienti môžu mať viaceré príznaky a symptómy, vrátane nízkeho počtu červených krviniek (anémie), potreby transfúzie krvi a rizika infekcie.

Lenalidomide Accord sa používa samostatne na liečbu dospelých pacientov s diagnostikovaným MDS, pri splnení všetkých nasledujúcich podmienok:

- Pravidelne potrebujete transfúziu krvi na liečbu nízkeho počtu červených krviniek („anémia závislá od transfúzie“).
- Máte abnormalitu buniek kostnej drene nazývanú „izolovaná cytogenetická abnormalita - delécia 5q“. To znamená, že vaše telo nevytvára dostatok zdravých krviniek.
- Predtým ste používali iné druhy liečby, ktoré nie sú vhodné alebo nepôsobia dostatočne dobre.

Lenalidomide Accord môže zvýšiť počet zdravých červených krviniek, ktoré telo produkuje, znížením počtu abnormálnych buniek:

- To môže znížiť počet potrebných krvných transfúzií. Je možné, že nebudú potrebné žiadne transfúzie.

Lymfóm z plášťových buniek (MCL)

MCL je nádorové ochorenie časti imunitného systému (lymfatického tkaniva). Postihuje typ bielych krviniek nazývaných „B-lymfocyty“ alebo B-bunky. MCL je ochorenie, kde B-bunky rastú nekontrolovane a hromadia sa v lymfatickom tkanive, kostnej dreni alebo v krvi.

Lenalidomide Accord sa používa samostatne k liečbe dospelých pacientov, ktorí boli v minulosti liečení inými liekmi.

Folikulárny lymfóm (FL)

FL je pomaly rastúce nádorové ochorenie, ktoré ovplyvňuje B-lymfocyty. Tento typ bielych krviniek pomáha vášmu telu bojovať s infekciou. Ak máte FL, príliš veľké množstvo B-lymfocytov sa môže zhromažďovať vo vašej krvi, kostnej dreni, lymfatických uzlinách a slezine.

Lenalomid sa môže užívať spolu s liekom nazývaným „rituximab“, ktorý je určený k liečbe dospelých pacientov so skôr liečeným folikulárnym lymfómom.

Ako Lenalidomide Accord pôsobí

Lenalidomid pôsobí tak, že ovplyvňuje imunitný systém a priamo útočí na rakovinu. Pôsobí viacerými odlišnými spôsobmi:

- zastavením vývoja rakovinových buniek,
- zastavením rastu ciev v nádore,
- stimuláciou časti imunitného systému, aby útočila na rakovinové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lenalidomide Accord

Pred začatím liečby liekom Lenalidomide Accord si musíte prečítať písomnú informáciu pre používateľa všetkých liekov, ktoré máte užívať spolu s liekom Lenalidomide Accord.

Neužívajte Lenalidomide Accord:

ak ste tehotná, ak si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, **keďže sa očakáva negatívny účinok lenalidomidu na plod** (pozri časť 2 „Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov“).

ak môžete otehotnieť, s výnimkou, ak dodržiavate všetky nutné opatrenia na prevenciu tehotenstva (pozri časť 2 „Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia – informácie pre ženy a mužov“). Ak môžete otehotnieť, váš lekár zaznamená do dom predpísaní lieku, že boli prijaté všetky potrebné opatrenia a toto potvrdenie vám tiež vydá.

ak ste alergický na lenalidomid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku uvedených v časti 6. Ak si nie ste istí, že máte alergiu, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak sa na vás vzťahuje ktorýkoľvek z uvedených bodov, neužívajte lenalidomid. Pokiaľ si nie ste istý/istá, povedzte to svojmu lekárovi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať lenalidomid, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste v minulosti mali krvné zrazeniny - máte zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín v žilách a tepnách v priebehu liečby
- ak máte akékoľvek prejavy infekcie, ako je kašeľ alebo horúčka
- ak máte alebo ste v minulosti mali vírusovú infekciu, najmä infekciu hepatitídy B (zápal pečene typu B), pásový opar, HIV. Ak máte pochybnosti, informujte svojho lekára. Liečba lenalidomidom môže spôsobiť aktiváciu vírusu u pacientov, ktorí sú nositeľmi vírusu. To má za následok návrat infekcie. Váš lekár by mal skontrolovať, či ste niekedy mali infekciu hepatitídy B.
- ak máte problémy s obličkami - váš lekár môže upraviť dávku lenalidomidu
- ak ste mali infarkt, krvnú zrazeninu, alebo ak fajčíte, máte vysoký krvný tlak alebo vysoké hladiny cholesterolu v krvi
- ak ste mali alergickú reakciu pri užívaní talidomidu (iného lieku používaného na liečbu mnohopočetného myelómu), akou je vyrážka, svrbenie, opuch, závraty alebo problémy s dýchaním
- ak ste mali v minulosti kombináciu akýchkoľvek z týchto príznakov: rozšírený výsev, začervenanie kože, vysoká telesná teplota, príznaky podobné chrípke, zvýšenie hodnôt pečenečných enzýmov, abnormálne zmeny v krvi (eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny – tie sú prejavom závažnej kožnej reakcie nazývanej Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi, tiež známa ako DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek (pozri tiež časť 4 “Možné vedľajšie účinky”).

Ak sa vás niektoré z vyššie uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre pred začatím liečby.

Kedykoľvek počas liečby alebo po jej ukončení okamžite informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru:

- pokiaľ sa u vás vyskytnú príznaky, ako napr. rozmazané alebo dvojité videnie alebo strata zraku, rečové problémy, slabosť rúk alebo nôh, zmena spôsobu chôdze alebo problémy s rovnováhou, pretrvávajúca stuhnutosť, znížená citlivosť alebo strata citlivosti, strata pamäti alebo zmätenosť. Môže ísť o príznaky závažného a potenciálne smrteľného stavu s postihnutím mozgu, označovaného ako progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Pokiaľ u vás tieto príznaky boli prítomné už pred liečbou lenalidomidom, informujte svojho lekára v prípade akejkoľvek zmeny týchto príznakov.
- ak zaznamenáte dýchavičnosť, únavu, závrat, bolesť v hrudníku, zrýchlený tlkot srdca alebo opuch nôh alebo členkov. V týchto prípadoch môže ísť o príznaky závažného stavu známeho ako pľúcna hypertenzia (pozri časť 4).

Testy a kontroly

Pred liečbou lenalidomidom a počas nej budete pravidelne absolvovať vyšetrenia krvi. To je preto, lebo Lenalidomide Accord môže spôsobiť pokles krviniek, ktoré pomáhajú bojovať proti infekciám (biele krvinky) a pomáhajú zrážať krv (krvné doštičky). Váš lekár vás požiada o vyšetrenie krvi:

- pred liečbou,
- každý týždeň počas prvých 8 týždňov liečby,
- následne aspoň každý mesiac.

Pred liečbou a počas liečby lenalidomidom vás môžu vyšetriť a zistiť, či sa u vás neprejavujú problémy so srdcom a pľúcami.

Pre pacientov s MDS, užívajúcich lenalinomid

Ak máte MDS, je u vás pravdepodobnejší pokročilejší stav, ktorý sa nazýva akútna myeloidná leukémia (AML). Navyše nie je známe, ako Lenalidomide Accord ovplyvňuje pravdepodobnosť vzniku AML. Váš lekár môže preto robiť testy, aby skontroloval prejavy, ktoré lepšie poukazujú na pravdepodobnosť vzniku AML počas liečby Lenalidomidom Accord.

Pre pacientov s MCL, užívajúcich lenalinomid

Váš lekár vás požiada o vykonanie krvného testu:

- pred liečbou,
- každý týždeň počas prvých 8 týždňov (2 cykly) liečby,
- následne každé dva týždne v cykloch 3 a 4 (viac informácií nájdete v časti 3 „Liečebný cyklus“),
- následne na začiatku každého cyklu,
- a aspoň raz za mesiac.

Pre pacientov s FL užívajúcich lenalidomid

Váš lekár vás požiada o vykonanie krvného testu:

- pred liečbou,
 - každý týždeň počas prvých 3 týždňov (1. cyklus) liečby,
 - následne každé dva týždne v cykloch 2 a 4 (viac informácií nájdete v časti 3 „Liečebný cyklus“),
 - následne na začiatku každého cyklu,
- aspoň raz za mesiac.

Váš lekár môže skontrolovať, či máte vysoký celkový objem nádoru v tele, vrátane kostnej drene. To môže viesť k stavu, kedy sa nádor rozpadne a spôsobí neobvyklé hladiny chemických látok v krvi, čo môže viesť k zlyhaniu obličiek (tento stav sa nazýva „Syndróm z rozpadu nádoru“).

Váš lekár vám môže kontrolovať kožu kvôli zmenám ako sú červené škvrny alebo vyrážky.

Lekár môže upraviť dávku lenalidomidu alebo ukončiť liečbu na základe výsledkov vašich vyšetrení krvi a celkového stavu. Ak ste novodiagnostikovaný pacient s novou diagnózou, váš lekár môže tiež vyhodnocovať liečbu na základe vášho veku a ďalších ochorení, ktoré už máte.

Darovanie krvi

Nesmiete darovať krv počas liečby a počas najmenej 7 dní po ukončení liečby.

Deti a dospelí

Neodporúča sa používať lenalidomid u detí a dospelých do 18 rokov.

Starší pacienti a ľudia s problémami s obličkami

Ak ste vo veku 75 rokov alebo starší, alebo máte stredne závažné až závažné problémy s obličkami, váš lekár vás bude pred začatím liečby starostlivo sledovať.

Iné lieky a Lenalidomide Accord

Ak teraz užívate alebo v poslednom čase ste užívali ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Je to kvôli tomu, že lenalidomid môže ovplyvňovať spôsob účinku niektorých liekov. Taktiež niektoré lieky môžu ovplyvňovať spôsob účinku lenalidomidu.

Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru najmä, ak užívate nasledujúce lieky:

- niektoré lieky používané na prevenciu tehotenstva ako perorálna (ústami užívaná) antikoncepcia, keďže môžu prestať fungovať
- niektoré lieky používané na liečbu srdcových problémov – ako digoxín
- niektoré lieky používané na zriedenie krvi – ako warfarín.

Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia - informácie pre ženy a mužov

Tehotenstvo

Pre ženy užívajúce lenalidomid

- Nesmiete užívať lenalidomid, ak ste tehotná, pretože sa očakáva škodlivý účinok na plod.
- Počas užívania lenalidomidu nesmiete otehotnieť. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte používať účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť „Antikoncepcia“).
- Ak počas liečby lenalidomidom otehotníte, okamžite ukončíte vašu liečbu a informujte svojho lekára.

Pre mužov užívajúcich lenalidomid

Ak partnerka otehotnie počas obdobia, v ktorom ste užívali lenalidomid, okamžite informujte svojho lekára. Odporúča sa, aby vaša partnerka poradila s lekárom. Taktiež používajte účinnú metódu antikoncepcie (pozri časť „Antikoncepcia“).

Dojčenie

Počas užívania kapsúl lenalidomidu nesmiete dojčiť, pretože nie je známe, či lenalidomid prechádza do materského mlieka.

Antikoncepcia

Pre ženy užívajúce lenalidomid

Pred začatím liečby požiadajte svojho lekára, aby stanovil, či môžete otehotnieť, aj keď si myslíte, že je to nepravdepodobné.

Ak môžete otehotnieť

- budete podstupovať tehotenské testy pod dohľadom lekára (pred každým začatím liečby, každé 4 týždne počas liečby a najmenej 4 týždne po ukončení liečby), okrem prípadov, keď bolo potvrdené, že vajíčkovody boli oddelené a uzavreté, aby zabránili vajíčkam dosiahnuť maternicu (sterilizácia podviazaním vajíčkovodov)

A

- musíte používať účinnú antikoncepciu najmenej počas 4 týždňov pred začiatkom liečby, počas liečby a počas 4 týždňov po ukončení liečby. Váš lekár vám poradí vhodné metódy antikoncepcie

Pre mužov užívajúcich lenalidomid

Lenalidomid prechádza do ľudského semena. Pokiaľ je vaša partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva účinnú metódu antikoncepcie, musíte počas liečby a najmenej počas 7 dní po ukončení liečby používať kondóm, aj keď ste mali vazektómiu (zárok vedúci k neplodnosti). Nemáte darovať semeno alebo spermie počas liečby a najmenej počas 7 dní po ukončení liečby.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak po užití lenalidomidu pocítite závrat, únavu, ospalosť, vertigo (pocit točenia) alebo budete mať rozmazané videnie, neved'te vozidlá a neobsluhujte stroje.

Lenalidomide Accord obsahuje laktózu

Lenalidomide Accord obsahuje laktózu. Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Lenalidomide Accord

Lenalidomide Accord vám musia dať zdravotnícki pracovníci so skúsenosťami v liečbe mnohopočetného myelómu, MDS, MCL alebo FL.

- Ak sa lenalidomid používa na liečbu mnohopočetného myelómu u pacientov, ktorí nemôžu dostať transplantáciu kostnej drene alebo už podstúpili inú liečbu, užíva sa s inými liekmi (pozri časť 1 „Na čo sa používa lenalidomid“)
- Ak sa lenalidomid používa na liečbu mnohopočetného myelómu u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu kostnej drene, alebo na liečbu pacientov s MDS alebo MCL, užíva sa samotný.
- Ak sa lenalidomid používa na liečbu folikulárneho lymfómu, užíva sa s iným liekom nazývaným “rituximab”.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užívate lenalidomid v kombinácii s inými liekmi, prečítajte si Písomnú informáciu pre používateľa týchto liekov pre ďalšie informácie o ich spôsobe užívania a účinkoch.

Cyklus liečby

Lenalidomid sa užíva v určité dni počas 3 týždňov (21 dní).

- Každých 21 dní sa nazýva „cyklus liečby“.
- V závislosti na dni v cykle budete užívať jeden alebo viac z týchto liekov. Avšak v niektorých dňoch nebudete užívať žiaden liek.
- Po skončení každého 21-dňového cyklu máte začať nový „cyklus“ pre nasledujúcich 21 dní.

ALEBO

Lenalidomid sa užíva v určité dni počas 4 týždňov (28 dní).

- Každých 28 dní sa nazýva „cyklus liečby“.
- V závislosti na dni v cykle, budete užívať jeden alebo viac z týchto liekov. Avšak, v niektorých dňoch nebudete užívať žiaden liek.
- Po skončení každého 28-dňového cyklu máte začať nový „cyklus“ trvajúci 28 dní.

Koľko lenalidomidu máte užívať

Pred začatím liečby vám váš lekár povie:

- Koľko lenalidomidu máte užívať
- Koľko ďalších liekov, ktoré sa užívajú v kombinácii s lenalidomidom, máte užívať, ak vôbec nejaké
- V ktorý deň cyklu užívať aký liek

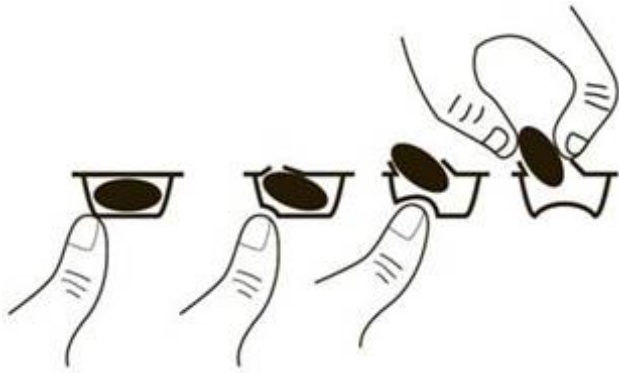
Ako a kedy užívať lenalidomid

- Kapsuly sa prehltajú celé a najlepšie je ich zapíť vodou.
- Kapsuly nerozlamujte, neotvárajte a nerozhrýzajte. Ak sa prášok z prasknutej kapsuly lenalidomidu dostane do kontaktu s kožou, kožu okamžite a dôkladne umyte mydlom a vodou.
- Zdravotnícki pracovníci, ošetrojúci personál a rodinní príslušníci majú pri narábaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Následne sa rukavice opatrne odstránia, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidujú sa v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať.
- Kapsuly môžete užívať buď s jedlom alebo bez jedla.
- Lenalidomid máte užívať v plánované dni v približne rovnakom čase.

Užívanie tohto lieku

Pri vyberaní kapsuly z blistra:

- Zatlačte len na jednu stranu kapsuly a tým ju pretlačte cez fóliu,
- nepokúšajte sa tlačiť na stred kapsuly, tým by ste ju mohli rozlomiť.



Trvanie liečby lenalidomidom

Lenalidomid sa užíva v liečebných cykloch, z ktorých každý trvá 21 alebo 28 dní (pozri vyššie „Liečebný cyklus“). V liečebných cykloch máte pokračovať, kým vám lekár nepovie, aby ste prestali.

Ak užijete viac lenalidomidu, ako máte

Ak užijete viac lenalidomidu ako vám predpísali, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete užiť lenalidomid

Ak zabudnete užiť lenalidomid v obvyklom čase a

- uplynulo menej ako 12 hodín: okamžite užite kapsulu.
- uplynulo viac ako 12 hodín: kapsulu neužívajte. Užite ďalšiu kapsulu v obvyklom čase nasledujúci deň.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Prestaňte užívať Lenalidomide Accord a okamžite navštívte lekára, ak spozorujete nasledovné závažné vedľajšie účinky – je možné, že budete potrebovať neodkladnú zdravotnú starostlivosť:

- Žihľavka, vyrážky, opuch očí, úst alebo tváre, ťažkosti s dýchaním alebo svrbenie, ktoré môžu byť príznakmi závažných alergických reakcií nazývaných angioedém a anafylaktická reakcia.
- Závažná alergická reakcia, ktorá môže začať ako vyrážka v jednej oblasti a rozšíriť sa po celom tele s rozsiahlym úbytkom kože (Stevensov-Johnsonov syndróm a/alebo toxická epidermálna nekrolýza).
- Rozšírený výsev, vysoká telesná teplota, zvýšenie hodnôt pečeneových enzýmov, abnormálny nález v krvi (eozinofília), zväčšené lymfatické uzliny a postihnutie iných orgánov (Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi tiež známa ako DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek). Pozri tiež časť 2.

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u Vás vyskytnú nasledovné závažné vedľajšie účinky:

- Horúčka, triaška, bolesť hrdla, kašeľ, vredy v ústach alebo akékoľvek iné príznaky infekcie vrátane prejavov v krvnom obeh (sepsa – infekcia krvi),
- Krvácanie alebo podliatiny bez predošlého zranenia,
- Bolesť na hrudi alebo bolesť nôh,
- Dýchavičnosť
- Bolesť v kostiach, svalová slabosť, zmätenosť alebo únavnosť, ktoré môžu byť spôsobené vysokou hladinou vápnika v krvi.

Lenalidomid môže znížiť počet bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekcii a tiež počet krviniek, ktoré pomáhajú zrážať krv (krvné doštičky), čo môže viesť k problémom s krvácaním, ako je krvácanie z nosa alebo podliatiny. Lenalidomid tiež môže spôsobovať krvné zrazeniny v žilách (trombózu).

Ďalšie vedľajšie účinky

Je dôležité poznamenať, že u malého počtu pacientov sa môžu rozvinúť ďalšie typy nádorov a je možné, že toto riziko sa môže zvýšiť pri liečbe lenalidomidom. Preto má váš lekár starostlivo posúdiť prínos a riziko pri predpisovaní lenalidomidu.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- Pokles počtu červených krviniek, ktorý môže spôsobiť málokrvnosť vedúcu k únave a slabosti.
- Vyrážky, svrbenie.
- Svalové kŕče, svalová slabosť, bolesť svalov, bolesť kostí, bolesť kĺbov, bolesť chrbta, bolesti končatín.
- Generalizovaný opuch vrátane opuchu rúk a nôh.
- Slabosť a únava.
- Horúčka a príznaky podobné chrípke vrátane horúčky, bolesti svalov, bolesti hlavy, bolesti ucha, kašeľ a zimnice.
- Necitlivosť, pocit brnenia alebo pálenia na koži, bolesti v rukách alebo chodidlách, závrat, triaška,.
- Znížená chuť do jedla, zmeny v pocitoch chuti.
- Zväčšenie bolesti, veľkosti nádoru alebo začervenania v okolí nádoru.
- Zníženie telesnej hmotnosti.
- Zápcha, hnačka, nevoľnosť, vracanie, bolesť žalúdka, pálenie záhy.
- Nízka hladina draslíka alebo vápnika a/alebo sodíka v krvi.
- Znížená funkcia štítnej žľazy v porovnaní s normálnym stavom.
- Bolesť nôh (ktorá môže byť príznakom trombózy), bolesť na hrudi alebo dýchavičnosť (ktorá môže byť príznakom krvnej zrazeniny v pľúcach, zvanej pľúcna embólia).
- Infekcie všetkých druhov zahrňujúce infekciu dutín, ktoré sú v okolí nosa, infekciu pľúc a horných dýchacích ciest.
- Dýchavičnosť.
- Rozmazané videnie.
- Očný zákal (katarakta).
- Problémy s obličkami, čo môže zahŕňať nesprávnu činnosť obličiek alebo neschopnosť udržať normálnu funkciu.
- Výsledky pečeňových testov mimo normy.
- Zvýšené výsledky pečeňových testov.
- Zmeny vedúce k prítomnosti proteínu v krvi, ktoré môžu spôsobiť opuch ciev (vaskulitídu).
- Zvýšenie hladín cukru v krvi (diabetes).
- Zníženie hladín cukru v krvi.
- Bolesť hlavy.
- Krvácanie z nosa.
- Suchá koža.
- Depresia, zmeny nálad, ťažkosti so spánkom.
- Kašeľ.
- Pokles tlaku krvi.
- Neurčitý pocit telesného nepohodlia, pocit choroby.
- Bolestivý zápal v ústach, sucho v ústach.
- Dehydratácia.

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- Rozpad červených krviniek (hemolytická anémia)
- Určité typy kožného nádoru.
- Krvácanie d'asien, žalúdka alebo čriev.
- Zvýšený tlak krvi, pomalý, rýchly alebo nepravidelný rytmus srdca.
- Zvýšenie množstva látky, ktoré vzniká pri normálnom alebo nezvyčajnom rozpade červených krviniek.
- Zvýšené hladiny proteínu v krvi, ktorý indikuje zápal v tele.
- Tmavnutie vašej kože, zmena zafarbenia vašej kože z dôvodu podkožného krvácania, typicky spôsobeného modrinami; opuch kože vyplnený krvou; modriny.
- Zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi.
- Kožný výsev, sčervenanie kože, praskanie kože, šupinatenie kože alebo odlupovanie kože, žihľavka.

- Svrbenie, zvýšené potenie, nočné potenie.
- Ťažkosti s prehĺtaním, bolesť hrdla, problémy s kvalitou hlasu alebo so zmenami hlasu
- Sekrécia z nosa (nádcha).
- Tvorba viac alebo menej moču ako zvyčajne alebo neschopnosť kontrolovať potrebu močenia.
- Krv v moči.
- Dýchavičnosť najmä v ležiacej polohe (ktorá môže byť príznakom zlyhania srdca).
- Problémy s dosiahnutím erekcie.
- Mozgová porážka, mdloby, vertigo (problém s vnútorným uchom, ktorý vedie k závratu), dočasná strata vedomia.
- Bolesť na hrudi šíriaca sa do ramien, krku, čeľuste, chrbta alebo brucha, pocit spotenia a dýchavičnosti, nevoľnosť alebo vracanie, ktoré môžu byť príznaky srdcového infarktu (infarktu myokardu).
- Svalová slabosť, nedostatok energie.
- Bolesť krku, bolesť na hrudi.
- Zimnica.
- Opuch kĺbov.
- Spomalený alebo prerušený odtok žlče z pečene.
- Nízke hladiny fosfátu alebo horčička v krvi.
- Problémy s rečou.
- Poškodenie pečene.
- Porucha rovnováhy, ťažkosti s pohybom.
- Hluchota, zvonenie v ušiach (tinnitus).
- Bolesť nervov, nepríjemné nezvyčajné pocity obzvlášť pri dotyku
- Nadbytok železa v tele.
- Smäd.
- Zmätenosť.
- Bolesť zubov.
- Pád s následkom zranenia.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- Krvácanie v lebke.
- Problémy s krvným obehom.
- Strata videnia.
- Strata sexuálnej túžby (libida).
- Vylučovanie veľkého množstva moču s bolesťou v kostiach a slabosťou, ktoré môžu byť príznakmi poruchy obličiek (Fanconiho syndróm).
- Žlté sfarbenie kože, sliznice alebo očí (žltacka), bledá stolica, tmavý moč, svrbenie kože, vyrážka, bolesť alebo opuch žalúdka – môžu to byť príznaky poškodenia pečene (zlyhanie pečene).
- Bolesť brucha, nadúvanie, alebo hnačka, ktoré môžu byť príznakmi zápalu hrubého čreva (tzv. kolitída alebo zápal čreva).
- Poškodenie buniek obličiek (nazývané renálna tubulárna nekróza).
- Bolesť brucha, nadúvanie, alebo hnačka, ktoré môžu byť príznakmi zápalu hrubého čreva (tzv. kolitída alebo zápal čreva).
- Vylučovanie oveľa väčšieho alebo oveľa menšieho objemu moču ako zvyčajne, čo môže byť príznakom problému s obličkami (tzv. renálna tubulárna nekróza).
- Zmena sfarbenia kože, citlivosť na slnečné svetlo.
- Syndróm z rozpadu nádoru – komplikácie látkovej premeny, ktoré sa môžu objaviť počas liečby nádorového ochorenia a niekedy aj bez tejto liečby. Tieto komplikácie spôsobujú látky vznikajúce pri rozklade odumierajúcich rakovinových buniek a môžu mať nasledovné príznaky: zmeny v krvi ako vysoká hladina draslíka, fosforu, kyseliny močovej a nízka hladina vápnika, ktoré následne vedú k zmenám činnosti obličiek, srdcového rytmu, záchvatom a niekedy k smrti.
- Zvýšený tlak krvi v krvných cievach, ktoré zásobujú pľúca (pľúcna hypertenzia).

Neznáme (častosť z dostupných údajov nie je možné určiť):

- Náhla alebo mierna avšak zhoršujúca sa bolesť v hornej časti žalúdka a/alebo chrbta, ktorá pretrváva niekoľko dní, môže byť spojená s nevoľnosťou, vracaním, horúčkou a rýchlym pulzom. Môžu to byť príznaky zápalu podžalúdkovej žľazy (pankreasu).
- Sipot, dýchavičnosť alebo suchý kašeľ, ktoré môžu byť príznakmi zápalu tkaniva v pľúcach.
- Pozorovali sa zriedkavé prípady poruchy svalov (bolesť svalov, slabosť alebo opuch), ktoré môžu viesť k problémom s obličkami (rabdomyolýza), niektoré z nich súviseli s podaním lenalidomidu spolu so statínom (druh liečiva znižujúceho hladinu cholesterolu).
- Ochorenie, ktoré postihuje pokožku, spôsobené zápalom malých krvných ciev spojené s bolesťou v kĺboch a s horúčkou (leukocytoklastická vaskulitída).
- Porušenie steny žalúdka alebo čriev. To môže viesť k veľmi závažnej infekcii. Oznámte svojmu lekárovi, ak máte závažnú bolesť žalúdka, horúčku, nevoľnosť, vracanie, krv v stolici alebo zmeny vo vyprázdňovaní.
- Vírusové infekcie vrátane herpes zoster (známy tiež ako „pásový opar“, vírusové ochorenie, ktoré spôsobuje bolestivý kožný výsev s pľuzgiermi) a návrat infekcie hepatitídy B (ktorá môže spôsobiť zožltnutie kože a očných bielok, tmavohnedé sfarbenie moču, bolesť žalúdka na pravej strane, horúčku a nevoľnosť alebo vracanie).
- Odmietnutie transplantovaných pevných orgánov (napríklad obličky, srdca).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené [Prílohe V](#)**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Lenalidomide Accord

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
- Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete poškodenie alebo prejavy nepovolenej manipulácie s balením.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Lenalidomide Accord obsahuje

Lenalidomide Accord 2,5 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 2,5 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
 - obsah kapsuly: laktóza, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearan horečnatý.
 - obal kapsuly: želatína, čierny oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171)
 - potlačový atrament: čierny a zelený atrament (ktorý obsahuje šelak, propylénglykol (E1520), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a hydroxid draselný).

Lenalidomide Accord 5 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 5 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:

- obsah kapsuly: laktóza, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearan horečnatý.
- obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171)
- potlačový atrament: čierny a zelený atrament (ktorý obsahuje šelak, propylénglykol (E1520), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a hydroxid draselný).

Lenalidomide Accord 7,5 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 7,5 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
 - obsah kapsuly: laktóza, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearan horečnatý.
 - obal kapsuly: želatína, červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132)
 - potlačový atrament: čierny a zelený atrament (ktorý obsahuje šelak, propylénglykol (E1520), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a hydroxid draselný).

Lenalidomide Accord 10 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 10 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
 - obsah kapsuly: laktóza, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearan horečnatý.
 - obal kapsuly: želatína, indigokarmín (E132), žltý oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)
 - potlačový atrament: čierny a zelený atrament (ktorý obsahuje šelak, propylénglykol (E1520), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a hydroxid draselný).

Lenalidomide Accord 15 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 15 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
 - obsah kapsuly: laktóza, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearan horečnatý.
 - obal kapsuly: želatína, červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171)
 - potlačový atrament: čierny a zelený atrament (ktorý obsahuje šelak, propylénglykol (E1520), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a hydroxid draselný).

Lenalidomide Accord 20 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 20 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
 - obsah kapsuly: laktóza, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearan horečnatý.
 - obal kapsuly: želatína, indigokarmín (E132), žltý oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171)
 - potlačový atrament: čierny a zelený atrament (ktorý obsahuje šelak, propylénglykol (E1520), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a hydroxid draselný).

Lenalidomide Accord 25 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je lenalidomid. Každá kapsula obsahuje 25 mg lenalidomidu.
- Ďalšie zložky sú:
 - obsah kapsuly: laktóza, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, koloidný bezvodý oxid kremičitý, stearan horečnatý.
 - obal kapsuly: želatína, oxid titaničitý (E171)
 - potlačový atrament: čierny a zelený atrament (ktorý obsahuje šelak, propylénglykol (E1520), čierny oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132) a hydroxid draselný).

Ako vyzerá Lenalidomide Accord a obsah balenia

Lenalidomide Accord 2,5 mg tvrdé kapsuly sú želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „5“, približne 11,0 mm až 11,8 mm dlhé so sivým viečkom a nepriehľadným bielym telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „2,5 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 5 mg tvrdé kapsuly sú želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „5“, približne 11,0 mm až 11,8 mm dlhé s nepriehľadným bielym viečkom a telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „5 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 7,5 mg tvrdé kapsuly sú želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „4“, približne 14,0 mm až 14,8 mm dlhé s nepriehľadným svetlo fialovým viečkom a nepriehľadným bielym telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „7,5 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 10 mg tvrdé kapsuly sú želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „3“, približne 15,4 mm až 16,2 mm dlhé s listovo zeleným viečkom a nepriehľadným bielym telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „10 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 15 mg tvrdé kapsuly sú želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „2“, približne 17,4 mm až 18,2 mm dlhé s nepriehľadným oranžovým viečkom a nepriehľadným bielym telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „20 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 20 mg tvrdé kapsuly sú želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „1“, približne 19,0 mm až 19,8 mm dlhé s nepriehľadným zeleným viečkom a nepriehľadným bielym telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „20 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord 25 mg tvrdé kapsuly sú želatínové tvrdé kapsuly veľkosti „0“, približne 21,0 mm až 21,8 mm dlhé s nepriehľadným bielym viečkom a telom, s čiernym nápisom „LENALIDOMIDE“ vytlačeným na viečku a zeleným nápisom „25 mg“ vytlačeným na tele, ktoré obsahujú biely až takmer biely prášok.

Lenalidomide Accord tvrdé kapsuly sú dostupné v perforovaných jednodávkových blistroch z OPA-AL-PVC/hliníkovej fólie.

Veľkosť balenia 7 x 1 alebo 21 x 1 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona,
s/n, Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španielsko

Výrobca

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park,
Paola PLA 3000, Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Poľsko

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu/>.