

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomid Grindeks 2,5 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomid Grindeks 5 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomid Grindeks 7,5 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomid Grindeks 10 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomid Grindeks 15 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomid Grindeks 20 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomid Grindeks 25 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lenalidomid Grindeks 2,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje lenalidomid s chloridom amónnym zodpovedajúci 2,5 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 20 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

Lenalidomid Grindeks 5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje lenalidomid s chloridom amónnym zodpovedajúci 5 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 39 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

Lenalidomid Grindeks 7,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje lenalidomid s chloridom amónnym zodpovedajúci 7,5 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 59 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

Lenalidomid Grindeks 10 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje lenalidomid s chloridom amónnym zodpovedajúci 10 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 79 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

Lenalidomid Grindeks 15 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje lenalidomid s chloridom amónnym zodpovedajúci 15 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 118 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

Lenalidomid Grindeks 20 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje lenalidomid s chloridom amónnym zodpovedajúci 20 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 157 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

Lenalidomid Grindeks 25 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje lenalidomid s chloridom amónnym zodpovedajúci 25 mg lenalidomidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá kapsula obsahuje 197 mg laktózy (vo forme bezvodej laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Lenalidomid Grindeks 2,5 mg tvrdé kapsuly

Svetlozelené/biele kapsuly veľkosti 4, dlhé 14,3 mm, s označením „L2.5“ obsahujúce biely až takmer biely prášok.

Lenalidomid Grindeks 5 mg tvrdé kapsuly

Biele kapsuly veľkosti 4, dlhé 14,3 mm, s označením „L5“ obsahujúce bielym až takmer biely prášok.

Lenalidomid Grindeks 7,5 mg tvrdé kapsuly

Bledožlté/biele kapsuly veľkosti 3, dlhé 15,9 mm, s označením „L7.5“ obsahujúce biely až takmer biely prášok.

Lenalidomid Grindeks 10 mg tvrdé kapsuly

Svetlozelené/bledožlté kapsuly veľkosti 2, dlhé 18,0 mm, s označením „L10“ obsahujúce biely až takmer biely prášok.

Lenalidomid Grindeks 15 mg tvrdé kapsuly

Modré/biele kapsuly veľkosti 1, dlhé 19,4 mm, s označením „L15“ obsahujúce biely až takmer biely prášok.

Lenalidomid Grindeks 20 mg tvrdé kapsuly

Svetlozelené/modré kapsuly veľkosti 0, dlhé 21,7 mm, s označením „L20“ obsahujúce biely až takmer biely prášok.

Lenalidomid Grindeks 25 mg tvrdé kapsuly

Biele kapsuly veľkosti 0, dlhé 21,7 mm, s označením „L25“ obsahujúce biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mnohopočetný myelóm

Lenalidomid Grindeks ako monoterapia je indikovaný na udržiavaciu liečbu dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom (MM), ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek.

Lenalidomid Grindeks 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.

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

Folikulárny lymfóm

Lenalidomid Grindeks 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 Grindeks 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 zvážiť 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)

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

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count, 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 na sebe.

- *Trombocytopenia*

Keď počet trombocytov klesne na $< 25 \times 10^9/l$	Odporúčaná postup prerušenie liečby lenalidomidom do konca cyklu ^a
vráti sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	zníženie dávky o jednu úroveň pri pokračovaní liečby v ďalšom cykle

^a Ak sa toxicita obmedzujúca dávku (Dose Limiting Toxicity, DLT) vyskytne po 15. dni cyklu, liečba lenalidomidom bude prerušená minimálne do konca daného 28-dňového cyklu.

- *Absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count, ANC) – neutropénia*

Keď ANC	Odporúčaná postup ^a
prvýkrát klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 1 \times 10^9/l$, keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne
vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď sa pozorujú od dávky závislé hematologické toxicity iné ako neutropénia	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
pri každom ďalšom poklese 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 akejkolvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF), a udržujte 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ s počtom trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ na začiatku nového cyklu).

- Lenalidomid v kombinácii s bortezumibom a dexametazónom nasledovaný lenalidomidom a dexametazónom až do progresie ochorenia u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu
Úvodná liečba: lenalidomid v kombinácii s bortezumibom a dexametazónom
Lenalidomid v kombinácii s bortezumibom a dexametazónom sa nesmie začať podávať, ak je ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov je $< 50 \times 10^9/l$.

Odporúčaná začiatočná dávka lenalidomidu je 25 mg jedenkrát denne perorálne v dňoch 1-14 každého 21-dňového cyklu, v kombinácii s bortezumibom a dexametazónom. Bortezumib sa má podávať subkutánnou injekciou (1,3 mg/m² plochy telesného povrchu) dvakrát týždenne v dňoch 1, 4, 8 a 11 každého 21-ňového 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 dňoch 1-21 opakovaných 28-dňových cyklov v kombinácii s dexametazónom. 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 počet trombocytov	Odporúčaný postup
klesne na $< 30 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
pri každom ďalšom poklese pod $30 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

- *Absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count, ANC) – neutropénia*

Keď ANC	Odporúčaný postup ^a
prvýkrát klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 1 \times 10^9/l$, keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatočnej dávke jedenkrát denne
vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď sa pozorujú od dávky závislé hematologické toxicity iné ako neutropénia	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
pri každom ďalšom poklese 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 udržiajte 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 x 10⁹/l, a/alebo je počet trombocytov < 75 x 10⁹/l.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 10 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21.deň opakovaných 28-dňových cyklov po dobu až 9 cyklov, melfalánu 0,18 mg/kg perorálne v 1. až 4.deň opakovaných 28-dňových cyklov, prednizónu 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 udržiajte dávku lenalidomidu.

- *Trombocytopénia*

Keď počet trombocytov	Odporúčaná postup
prvýkrát klesne na < 25 x 10 ⁹ /l	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na ≥ 25 x 10 ⁹ /l	pokračovanie liečby lenalidomidom a melfalánom v dávke na úrovni -1
pri každom ďalšom poklese pod 30 x 10 ⁹ /l	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na ≥ 30 x 10 ⁹ /l	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2 alebo -3) jedenkrát denne

- *Absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count, ANC) – neutropénia*

Keď ANC	Odporúčaná postup
prvýkrát klesne na < 0,5 x 10 ⁹ /l ^a	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne
vráti sa na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, keď sa pozorujú od dávky závislé hematologické toxicity iné ako neutropénia	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
pri každom ďalšom poklese 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 udržiajte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

- 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 ANC < 1,0 x 10⁹/l, a/alebo počet trombocytov < 75 x 10⁹/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	neuplatňuje 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.

- *Trombocytopenia*

Keď počet trombocytov	Odporúčaná postup
klesne na $< 30 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
pri každom ďalšom poklese pod $30 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

- *Absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count, ANC) – neutropénia*

Keď ANC	Odporúčaná postup ^a
klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
pri každom ďalšom poklese 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 udržiajte 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

- *Trombocytopenia*

Ked' počet trombocytov	Odporúčaný postup
prvýkrát klesne na $< 30 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1
pri každom ďalšom poklese pod $30 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti 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 Count, ANC) – neutropénia*

Ked' ANC	Odporúčaný postup
prvýkrát klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom
vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatočnej dávke jedenkrát denne
vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď sa pozorujú od dávky závislé hematologické toxicity iné ako neutropénia	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
pri každom ďalšom poklese 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 (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 udržiajte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

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 začiatočná dávka lenalidomidu je 20 mg jedenkrát denne perorálne 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov po dobu až 12 cyklov liečby. Odporúčaná začiatočná dávka rituximabu je 375 mg/m² 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*

Začiatočná 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.

- *Trombocytopenia*

Ked' počet trombocytov	Odporúčaný postup
klesne na $< 50 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom a vyšetrenie kompletného krvného obrazu (CBC) najmenej každých 7 dní
vráti sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
pri každom ďalšom poklese pod $50 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom a vyšetrenie kompletného krvného obrazu (CBC) najmenej každých

	7 dní
vráti sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3). Nepodávať dávku nižšiu ako na úrovni -3.

• *Absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count, ANC) – neutropénia*

Keď ANC	Odporúčaný postup
prvýkrát klesne na $< 1,0 \times 10^9/l$ počas najmenej 7 dní alebo klesne pod $< 1,0 \times 10^9/l$ s pridruženou horúčkou (telesná teplota $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) alebo klesne pod $< 0,5 \times 10^9/l$	prerušenie liečby lenalidomidom a vyšetrenie kompletného krvného obrazu (CBC) najmenej každých 7 dní
vráti sa na $\geq 1,0 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby 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 $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) alebo klesne pod $< 0,5 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom a vyšetrenie kompletného krvného obrazu (CBC) najmenej každých 7 dní
vráti sa na $\geq 1,0 \times 10^9/l$	pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3). Nepodávať 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.

Folikulárny lymfóm (Follicular Lymphoma, FL)

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)

Všetkým pacientom sa má počas prvého týždňa prvého cyklu alebo dlhšie, ak 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 vyšetriť biochemický panel.

V liečbe lenalidomidom možno pokračovať (udržiavacia dávka) u pacientov s laboratórne potvrdeným TLS alebo klinickými znakmi 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 znakmi 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 tumoru

Na základe uváženia lekára sa v liečbe lenalidomidom u pacientov s reakciou vzplanutia tumoru (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 antiinflammatory drugs, NSAID), kortikosteroidmi v obmedzenej dobe a/alebo opioidnými analgetikami. U pacientov s TFR 3. alebo 4. stupňa prerušte liečbu lenalidomidom a začinite terapiu NSAID, kortikosteroidmi alebo opioidnými analgetikami. Keď TFR klesne na ≤ 1 . stupeň, znovu obnovte liečbu lenalidomidom v rovnakej dávke po zvyšok 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 \leq 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 (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

Z dôvodu obáv ohľadom bezpečnosti sa Lenalidomid Grindeks nemá používať u detí a dospelých od narodenia do menej ako 18 rokov (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 (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 pred začatím liečby starostlivo vyšetrení (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 mladšími ako 75 rokov.

Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

Percento pacientov s mnohopočetným myelómom vo veku 65 rokov 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 pacientmi a mladšími pacientmi, u starších osôb však nemožno vylúčiť väčšiu predispozíciu.

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 a s mnohopočetným myelómom alebo folikulárny 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 (klírens kreatinínu – CLcr)	Úprava dávky
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (30 ≤ CLcr < 50 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 (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 toleruje.

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 ≤ CLcr < 60 ml/min)	10 mg jedenkrát denne ^{1, 2}
Ťažká porucha funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	Nie sú dostupné údaje ³
Konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	Nie sú dostupné údaje ³

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

² V prípade znížovania 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.

³ Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo ESRD boli zo štúdie vylúčení

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 formálne neskúmal u pacientov s poruchou funkcie pečene a neexistujú žiadne zvláštne odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsuly Lenalidomid Grindeks 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 (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 lenalidomid spôsobil 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 – muža 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 minimálne počas 4 týždňov pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a minimálne počas 4 týždňov po ukončení liečby.
- Aj keď má žena, ktorá môže otehotnieť, amenoreu, musí dodržiavať všetky podmienky účinnej antikoncepcie.
- 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 minimálne 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 3 dni po ukončení

jeho užívania v ľudskej sperme nedetekovateľný (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 splňať 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 Grindeks alebo krátko po tom, ako prestal užívať Lenalidomid Grindeks, 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 splňala podmienky Programu prevencie tehotenstva vrátane uistenia, že im dostatočne porozumela.
- Pacientka vyššie uvedené podmienky potvrdila.

Antikoncepcia

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať niektorú z účinných metód antikoncepcie minimálne počas 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a minimálne počas 4 týždňov po liečbe lenalidomidom, dokonca i v prípade jej prerušenia, s výnimkou, že sa pacientka zaviazala 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;
- vnútramaternicový 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 pacientok s mnohopočetným myelómom užívajúcich lenalidomid v kombinovanej liečbe, a v menšej miere u pacientok s mnohopočetným myelómom 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 4-6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Účinnosť antikoncepčných steroidov sa počas súbežnej liečby dexametazónom môže znížiť (pozri časť 4.5).

Implantáty a vnútramaternicové 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.

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

Tehotenské testy

V súlade s miestnou praxou sa musia u žien, ktoré môžu otehotnieť, pod lekárske 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 v rovnaký deň uskutočniť tehotenský test, predpísanie a vydanie lieku. Lenalidomid sa má vydať ženám, ktoré môžu otehotnieť, do 7 dní od jeho predpísania.

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 lekárskej dohľadom. Tento test má zaručiť, že pacientka nie je pri začatí liečby lenalidomidom tehotná.

Sledovanie a ukončenie liečby

Tehotenský test pod lekárskej dohľadom sa má opakovať minimálne každé 4 týždne, vrátane minimálne 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 nepoužité kapsuly svojmu lekárnikovi.

Pacienti nesmú darovať krv počas 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).

Edukčné materiály, obmedzenia preskripcie a výdaja lieku

V snahe pomôcť pacientom predísť expozícii plodu lenalidomidom, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne zdravotníckym pracovníkom edukačné materiály, ktorých cieľom je zdôrazniť upozornenia týkajúce sa očakávaných teratogénnych účinkov lenalidomidu, poskytnúť rady týkajúce sa antikoncepcie pred začatím liečby a poskytnúť návod na potrebné tehotenské testy. Predpisujúci lekár musí informovať pacientov, mužov i ženy, o predpokladanom teratogénnom riziku a o prísnych opatreniach na prevenciu gravidity špecifikovaných v Programe prevencie tehotenstva a poskytnúť pacientom príslušnú vzdelávaciu príručku, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku v súlade s národným systémom kariet pacienta. Národný systém kontrolovanej distribúcie bol implementovaný v spolupráci s príslušným národným úradom. Systém kontrolovanej distribúcie zahŕňa používanie karty pacienta a/alebo ekvivalentnej pomôcky na kontrolu predpisovania a/alebo výdaja lieku a zbieranie podrobných údajov o indikácii za účelom dôkladného sledovania používania lieku mimo schválenej indikácie v rámci národného územia. V ideálnom prípade sa má tehotenský test, predpísanie a výdaj lieku uskutočniť v rovnaký deň. Lenalidomid sa má ženám, ktoré môžu otehotnieť, vydať do 7 dní od jeho predpísania, na základe negatívneho tehotenského testu uskutočneného pod lekárskej dohľadom. Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, sa môže predpísať liek na jednom lekárskej predpise na maximálne 4 týždne liečby podľa schválených indikačných dávkovacích režimov (pozri časť 4.2), a pre všetkých ostatných pacientov sa môže predpísať na jednom lekárskej predpise na maximálne 12 týždňov liečby.

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 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 tromboembolickej príhody 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 používať s opatrnosťou u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorým sa podáva lenalidomid s dexametazónom. Koncentrácia hemoglobínu nad 12 g/dl má viesť k prerušeniu užívania erytropoetických látok.

Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a príznaky tromboembólie. 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 trombotickými faktormi. Rozhodnutie o prijatí antitrombotických profylaktických opatrení sa má uskutočniť po dôkladnom zhodnotení základných rizikových faktorov u jednotlivých pacientov.

Ak sa u pacienta vyskytne akákoľvek tromboembolickej príhoda, liečba sa musí prerušiť a musí sa začať 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.

Pľúcna 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. Kvôli sledovaniu cytopénií sa má na začiatku liečby, každý týždeň počas prvých 8 týždňov liečby lenalidomidom a následne každý mesiac vyšetriť kompletný krvný obraz, vrátane počtu leukocytov a ich diferenciálneho počtu, počtu trombocytov, hladiny hemoglobínu a hematokritu. U pacientov s folikulárnym lymfómom má byť týždenné sledovanie po dobu prvých 3 týždňov 1. cyklu (28 dní), každé dva týždne po dobu 2. až 4. cyklu a potom na začiatku každého ďalšieho 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 opatrnosťou.

- 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 ramenách s udržiavacou dávkou lenalidomidu vo zvýšenej miere v porovnaní s ramenami 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 ramenách s udržiavacou dávkou lenalidomidu v porovnaní s ramenami 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).

Trombocytopenia 3. alebo 4. stupňa bola pozorovaná so zvýšenou frekvenciou v ramenách s udržiavacou dávkou lenalidomidu v porovnaní s ramenami 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).

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

Neutropénia stupňa 4 sa pozorovala v nižšej frekvencii v ramene s lenalidomidom v kombinácii s bortezumibom a dexametazónom (RVd) v porovnaní s ramenom Rd s komparátorom (2,7 % oproti 5,9 %) v štúdiu 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).

Trombocytopenia 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 ramenách s lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom ako v kontrolnom ramene (8,5 % pri Rd [kontinuálna liečba] a Rd18 [liečba počas 18 štvortýždňových cyklov] v porovnaní s 15 % v ramene melfalán/prednizón/talidomid, pozri časť 4.8). Epizódy febrilnej neutropénie 4. stupňa boli v súlade s kontrolným ramenom (0,6 % pri Rd a Rd18 u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,7 % v ramene melfalán/prednizón/talidomid, pozri časť 4.8).

Trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa bola pozorovaná v menšej miere v ramenách Rd a Rd18 ako v kontrolnom ramene (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 ramene 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).

- 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 počiatkové a potom priebežné monitorovanie činnosti štítnej žľazy.

Periférna neuropatia

Lenalidomid je štruktúrálny príbuzný s talidomidom, ktorý je známy spôsobovaním závažnej periférnej neuropatie. Pri liečbe novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom alebo melfalánom a prednizónom alebo lenalidomidom v monoterapii alebo pri dlhodobom užívaní lenalidomidu nebol pozorovaný zvýšený výskyt periférnej neuropatie. Kombinácia lenalidomidu s intravenóznym bortezumibom a dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyššou frekvenciou periférnej neuropatie. Frekvencia bola nižšia, ak sa bortezumib podával subkutánne. Dodatočné informácie pozri v časti 4.8 a SPC bortezumibu.

Reakcia vzplanutia nádoru a syndróm z rozpadu nádoru

Keďže má lenalidomid antineoplastický účinok, môžu sa vyskytnúť komplikácie spôsobené syndrómom z rozpadu nádoru (Tumour Lysis Syndrome, TLS). Hlásili sa prípady TLS a reakcie vzplanutia nádoru (Tumour Flare Reaction, TFR) vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti s rizikom TLS a TFR sú tí, ktorí pred liečbou vykazovali 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.

- 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).

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 poučiť o prejavoch a príznakoch týchto reakcií a povedať im, aby v prípade rozvoja týchto príznakov, ihneď vyhľadali lekársku starostlivosť. Liečba lenalidomidom sa musí ukončiť pri výskyte angioedému, anafylaktickej reakcie, exfoliatívnom alebo bulóznom kožnom 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 (Second Primary Malignancies, 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, myelodysplastického syndrómu(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).

U pacientov užívajúcich lenalidomid (9 cyklov) v kombinácii s melfalánom a prednizónom bolo pozorované 2,12-násobné zvýšenie miery incidencie solídnych tumorov SPM (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).

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

U pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali lenalidomid s bortezomibom a dexametazónom, bola incidencia výskytu hematologickej SPM 0,00-0,16 na 100 osoborokov a incidencia 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 Grindeks v tomto nastavení.

Incidencia výskytu hematologických malignít, a to najmä AMLMDS a B-bunkových malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu), bola 1,31 na 100 osoborokov v ramenách s lenalinomidom a 0,58 na 100 osoborokov v ramenách 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).

Incidencia výskytu solídnych tumorov SPM bola 1,36 na 100 osoborokov v ramenách s lenalinomidom a 1,05 na 100 osoborokov v ramenách s placebom (1,26 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT vystavených lenalidomidu a 0,60 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT nevystavených lenalidomidu).

Pred začiatkom liečby lenalidomidom buď 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.

Ďalšie 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.

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

Lekár musí 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 pečenej enzýmov a možno liečba antibiotikami.

Abnormálne výsledky testov funkcie pečene boli hlásené často a boli zvyčajne asymptomatické a po prerušení dávkovania 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 (*hepatitis B virus*, 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 protívirusovú liečbu.

Reaktivácia hepatitídy B bola hlásená zriedkavo u pacientov, ktorí dostávali lenalidomid a už v minulosti boli infikovaní vírusom hepatitídy B (HBV). U niektorých z týchto prípadov došlo k progresii do akútneho zlyhania pečene, čo malo za následok prerušenie liečby lenalidomidom a adekvátnu protívirusovú 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.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

V súvislosti s lenalidomidom boli hlásené prípady progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML) vrátane smrteľných prípadov. PML bola hlásená niekoľko mesiacov až niekoľko rokov po začatí liečby lenalidomidom. Prípady boli všeobecne hlásené u pacientov, ktorí súbežne užívali dexametazón alebo ktorí predtým absolvovali liečbu inou imunosupresívnou chemoterapiou. Lekári majú sledovať pacientov v pravidelných intervaloch a majú zvážiť PML pri diferenciálnej diagnostike u pacientov s novými alebo so zhoršujúcimi sa neurologickými symptómami, kognitívnymi alebo behaviorálnymi prejavmi alebo symptómami. Pacientov je tiež potrebné upozorniť, aby informovali svojho partnera alebo opatrovateľov o svojej liečbe, pretože môžu spozorovať príznaky, ktoré si pacient neuvedomuje.

Hodnotenie PML má byť založené na neurologickom vyšetrení, zobrazení mozgu magnetickou rezonanciou a analýze cerebrospinálnej tekutiny na prítomnosť DNA vírusu JC (JCV) polymerázovou reťazovou reakciou (Polymerase Chain Reaction, PCR) alebo biopsiou mozgu s testovaním na JCV. Negatívna PCR na prítomnosť JCV nevylučuje PML. Ak nie je možné stanoviť žiadnu alternatívnu diagnózu, môže byť potrebné dodatočné vyšetrenie a hodnotenie.

Ak existuje podozrenie na PML, ďalšie užívanie lieku musí byť pozastavené až do vylúčenia PML. Ak sa potvrdí PML, liečba lenalidomidom sa musí natrvalo ukončiť.

- Pacienti s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom

Bola pozorovaná vyššia miera intolerancie (3. alebo 4. stupeň nežiaducich účinkov, závažných

nežiaducich účinkov, prerušenie liečby) u pacientov vo veku > 75 rokov, ISS stupňa III, ECOG PS \geq 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 \geq 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 zrakovnej schopnosti.

Laktózová intolerancia

Kapsuly Lenalidomid Grindeks obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo s glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

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 hepatocytmi 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 a 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 viacerých 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 (Confidence Interval, CI) [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 viacnásobných dávok dexametazónu (40 mg jedenkrát denne) nemá klinicky významný účinok na farmakokinetiku viacnásobných 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 viacnásobných 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/Antikoncepčia 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 sa má odporučiť 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 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, liečeni 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 %), trombocytopenia (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]), trombocytopenia (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 %]).

Pacienti s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečeni lenalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

Závažné nežiaduce reakcie, ktoré sa v štúdiu SWOG S0777 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 (5,7 %), 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 %), trombocytopenia (57,6 %), zápcha (56,1 %), hypokalcémia (50,0 %).

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečeni 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, liečeni 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 %), trombocytopenia (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 súhrnných klinických štúdiách 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 %), trombocytopenia (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. V štúdiu fázy 2 všetci 148 pacienti dostávali liečbu lenalidomidom. V štúdiu 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 trombocytopeniu 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 štúdiu fázy 3, boli neutropénia (76,8 %), trombocytopenia (46,4 %), hnačka (34,8 %), zápcha (19,6 %), nauzea (19,6 %), pruritus (25,4 %), kožný výsev (18,1 %), únava (18,1 %) a svalové kŕče (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. Navyše sú v tabuľke 4 zahrnuté nežiaduce účinky z podpornej štúdie MCL-001.

Závažné nežiaduce reakcie boli pozorované častejšie v štúdiu 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 štúdiu 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 štúdiu 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 1. liečebného cyklu bola u 11/81 (14 %) pacientov s vysokou nádorovou záťažou v skupine s lenalidomidom liečba prerušená oproti 1/28 (4 %) v kontrolnej skupine. Hlavným dôvodom prerušenia liečby u pacientov s vysokou nádorovou záťažou počas 1. liečebného cyklu 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 štúdiu 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 štúdiu 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 ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce účinky sú zhrnuté do príslušnej kategórie v tabuľke nižšie na základe najvyššej frekvencie 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 ramenách s lenalidomidom, pokračujúcich až do progresie ochorenia, v porovnaní s ramenami s placebom v kľúčových štúdiách s mnohopočetným myelómom (pozri časť 5.1).

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

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

Infekcie a nákazy	<p><u>Veľmi časté</u> Pneumónia^{◊,a}, infekcia horných dýchacích ciest, neutropenická infekcia, bronchitída[◊], chrípka[◊], gastroenteritída[◊], sínusitída, nazofaryngitída, nádcha</p> <p><u>Časté</u> Infekcia[◊], infekcia močových ciest^{◊,*}, infekcia dolných dýchacích ciest, pľúcna infekcia[◊]</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Pneumónia^{◊,a}, neutropenická infekcia</p> <p><u>Časté</u> Sepsa^{◊,b}, bakterémia, pľúcna infekcia[◊], bakteriálna infekcia dolných dýchacích ciest, bronchitída[◊], chrípka[◊], gastroenteritída[◊], herpes zoster[◊], infekcia[◊]</p>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<p><u>Časté</u> Myelodysplastický syndróm^{◊,*}</p>	
Poruchy krvi a lymfatického systému	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia^{^,◊}, febrilná neutropénia^{^,◊}, trombocytopénia^{^,◊}, anémia, leukopénia[◊], lymfopénia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia^{^,◊}, febrilná neutropénia^{^,◊}, trombocytopénia^{^,◊}, anémia, leukopénia[◊], lymfopénia</p> <p><u>Časté</u> Pancytopenia[◊]</p>
Poruchy metabolizmu a výživy	<p><u>Veľmi časté</u> Hypokalémia</p>	<p><u>Časté</u> Hypokalémia, dehydratácia</p>
Poruchy nervového systému	<p><u>Veľmi časté</u> Parestézia</p> <p><u>Časté</u> Periférna neuropatia^c</p>	<p><u>Časté</u> Bolesť hlavy</p>
Poruchy ciev	<p><u>Časté</u> Pľúcna embólia^{◊,*}</p>	<p><u>Časté</u> Hlboká žilová trombóza^{^,◊,d}</p>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<p><u>Veľmi časté</u> Kašeľ</p> <p><u>Časté</u> Dyspnoe[◊], rinorea</p>	<p><u>Časté</u> Dyspnoe[◊]</p>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<p><u>Veľmi časté</u> Hnačka, zápcha, bolesť brucha, nauzea</p> <p><u>Časté</u> Vracanie, bolesť v hornej časti brucha</p>	<p><u>Časté</u> Hnačka, vracanie, nauzea</p>
Poruchy pečene a žlčových ciest	<p><u>Veľmi časté</u> Abnormálne výsledky testov funkcie pečene</p>	<p><u>Časté</u> Abnormálne výsledky testov funkcie pečene</p>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<p><u>Veľmi časté</u> Vyrážka, suchá koža</p>	<p><u>Časté</u> Vyrážka, pruritus</p>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<p><u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče</p> <p><u>Časté</u> Myalgia, muskuloskeletálna bolesť</p>	

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 zahŕňajúci 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 zahŕňajúci nasledujúce prednostné názvy: bakteriálna sepsa, pneumokoková sepsa, septický šok, stafylokoková sepsa.

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

^d „Hlboká žilová trombóza“ kombinovaný termín pre skupinu nežiaducich účinkov zahŕňajúci nasledujúce prednostné názvy: hlboká venózna trombóza, venózna 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 ramenách s lenalidomidom, pokračujúcich až do progresie ochorenia v porovnaní s kontrolnými ramenami v kľúčových štúdiách s mnohopočetným myelómom (pozri časť 5.1).

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

Triedy orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce účinky/Frekvencia	Nežiaduce účinky 3.-4. stupňa /Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia ^{◊,◊◊} , infekcia 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 ^{◊◊} , infekčná enterokolitída
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

<p>Poruchy krvi a lymfatického systému</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia^{^,◊,◊◊}, trombocytopenia^{^,◊,◊◊}, anémia[◊], hemoragická porucha[^], leukopénia, lymfopénia</p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia^{^,◊}, pancytopenia[◊]</p> <p><u>Menej časté</u> Hemolýza, autoimunná hemolytická anémia, hemolytická anémia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Neutropénia^{^,◊,◊◊}, trombocytopenia^{^,◊,◊◊}, anémia[◊], leukopénia, lymfopénia</p> <p><u>Časté</u> Febrilná neutropénia^{^,◊}, pancytopenia[◊], hemolytická anémia</p> <p><u>Menej časté</u> Hyperkoagulácia, koagulopatia</p>
<p>Poruchy imunitného systému</p>	<p><u>Menej časté</u> Hypersenzitivita[^]</p>	
<p>Poruchy endokrinného systému</p>	<p><u>Časté</u> Hypotyreóza</p>	
<p>Poruchy metabolizmu a výživy</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Hypokaliémia^{◊,◊◊}, hyperglykémia, hypoglykémia, hypokalcémia[◊], hyponatrémia[◊], dehydratácia^{◊◊}, znížená chuť do jedla^{◊◊}, zníženie telesnej hmotnosti</p> <p><u>Časté</u> Hypomagneziémia, hyperurikémia, hyperkalcémia⁺</p>	<p><u>Časté</u> Hypokaliémia^{◊,◊◊}, hyperglykémia, hypokalcémia[◊], diabetes melitus[◊], hypofosfatémia, hyponatriémia[◊], hyperurikémia, dna, dehydratácia^{◊◊}, znížená chuť do jedla^{◊◊}, zníženie telesnej hmotnosti</p>
<p>Psychické poruchy</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Depresia, nespavosť</p> <p><u>Menej časté</u> Strata libida</p>	<p><u>Časté</u> Depresia, nespavosť</p>
<p>Poruchy nervového systému</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia^{◊◊}, parestézia, závrat^{◊◊}, tremor, dysgeúzia, bolesť hlavy</p> <p><u>Časté</u> Ataxia, poruchy rovnováhy, synkopa^{◊◊}, neuralgia, dyzestézia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia^{◊◊}</p> <p><u>Časté</u> Cerebrovaskulárna príhoda[◊], závrat^{◊◊}, synkopa^{◊◊}, neuralgia</p> <p><u>Menej časté</u> Intrakraniálne kvácanie[^], tranzitória ischemická porucha, cerebrálna ischemia</p>
<p>Poruchy oka</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Katarakta, rozmazané videnie</p> <p><u>Časté</u> Znížená ostrosť videnia</p>	<p><u>Časté</u> Katarakta</p> <p><u>Menej časté</u> Slepota</p>
<p>Poruchy ucha a labyrintu</p>	<p><u>Časté</u> Hluchota (vrátane hypakúzie), tinitus</p>	

<p>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</p>	<p><u>Časté</u> Atriálna fibrilácia^{◊,◊◊}, bradykardia</p> <p><u>Menej časté</u> Arytmia, predĺženie QT intervalu, atriálny flutter, ventrikulárne extrasystoly</p>	<p><u>Časté</u> Infarkt myokardu (vrátane akútneho)^{^,◊}, atriálna fibrilácia^{◊,◊◊}, kongestívne zlyhanie srdca[◊], tachykardia, zlyhanie srdca^{◊,◊◊}, ischémia myokardu[◊]</p>
<p>Poruchy ciev</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody[^], predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia^{^,◊,◊◊}, hypotenzia^{◊◊}</p> <p><u>Časté</u> Hypertenzia, ekchymóza[^]</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody[^], predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia^{^,◊,◊◊}</p> <p><u>Časté</u> Vaskulitída, hypotenzia^{◊◊}, hypertenzia</p> <p><u>Menej časté</u> Ischémia, periférna ischémia, trombóza intrakraniálneho venózneho sínusu</p>
<p>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Dyspnoe^{◊,◊◊}, epistaxa[^], kašeľ</p> <p><u>Časté</u> Dysfónia</p>	<p><u>Časté</u> Respiračná tieseň[◊], dyspnoe^{◊,◊◊}, pleuritická bolesť^{◊◊}, hypoxia^{◊◊}</p>
<p>Poruchy gastrointestinálneho traktu</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Hnačka^{◊,◊◊}, zápcha[◊], bolesť brucha^{◊◊}, nauzea, vracanie^{◊◊}, dyspepsia, sucho v ústach, stomatitída</p> <p><u>Časté</u> Gastrointestinálne krvácanie (vrátane rektálneho krvácania, hemoroidálneho krvácania, krvácania z peptického vredu a gingiválneho krvácania)^{^,◊◊}, dysfágia</p> <p><u>Menej časté</u> Kolitída, zápal slepého čreva</p>	<p><u>Časté</u> Gastrointestinálne krvácanie^{^,◊,◊◊}, obštrukcia tenkého čreva^{◊◊}, hnačka^{◊◊}, zápcha[◊], bolesť brucha^{◊◊}, nauzea, vracanie^{◊◊}</p>
<p>Poruchy pečene a žlčových ciest</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, zvýšenie hladín aspartátaminotransferázy</p> <p><u>Časté</u> Hepatocelulárne poškodenie^{◊◊}, abnormálne výsledky testov funkcie pečene[◊], hyperbilirubinémia</p> <p><u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene[^]</p>	<p><u>Časté</u> Cholestáza[◊], hepatotoxicita, hepatocelulárne poškodenie^{◊◊}, zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, abnormálne výsledky testov funkcie pečene[◊]</p> <p><u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene[^]</p>

<p>Poruchy kože a podkožného tkaniva</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Výsev[∞], pruritus</p> <p><u>Časté</u> Urtikária, hyperhidróza, suchá koža, hyperpigmentácia kože, ekzém, erytém</p> <p><u>Menej časté</u> Liekový výsev s eozinofiliou a systémovými príznakmi[∞], zmena sfarbenia kože, fotosenzitívna reakcia</p>	<p><u>Časté</u> Výsev[∞]</p> <p><u>Menej časté</u> Liekový výsev s eozinofiliou a systémovými príznakmi[∞]</p>
<p>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Svalová slabosť[∞], svalové kŕče, bolesť v kostiach[∞], bolesť a diskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrbta^{∞,∞}), bolesť v končatinách, myalgia, artralgia[∞]</p> <p><u>Časté</u> Edém kĺbov</p>	<p><u>Časté</u> Svalová slabosť[∞], bolesť v kostiach[∞], bolesť a diskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrbta^{∞,∞})</p> <p><u>Menej časté</u> Edém kĺbov</p>
<p>Poruchy obličiek a močových ciest</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Renálne zlyhanie (vrátane akútneho)^{∞,∞}</p> <p><u>Časté</u> Hematúria[^], retencia moču, inkontinencia moču</p> <p><u>Menej časté</u> Získaný Fanconiho syndróm</p>	<p><u>Menej časté</u> Renálna tubulárna nekróza</p>
<p>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</p>	<p><u>Časté</u> Erektálna dysfunkcia</p>	
<p>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Únava^{∞,∞}, edém (vrátane periférneho edému), pyrexia^{∞,∞}, asténia, príznaky podobné chrípke (vrátane pyrexie, kašľa, myalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti hlavy a zimnice)</p> <p><u>Časté</u> Bolesť na hrudi^{∞,∞}, letargia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Únava^{∞,∞}</p> <p><u>Časté</u> Periférny edém, pyrexia^{∞,∞}, asténia</p>
<p>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi</p> <p><u>Časté</u> Zvýšený C-reaktívny proteín</p>	
<p>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</p>	<p><u>Časté</u> Pády, kontúzia[^]</p>	

[∞] Nežiaduce reakcie hlásené ako závažné v klinických skúšaníach 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 skúšaníach u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom, alebo melfalánom a prednizónom.

+ Platí len pre závažné nežiaduce reakcie.

* Spinoceleulárny karcinóm kože bol hlásený v klinickej štúdiu u pacientov s myelómom predtým liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s kontrolnými skupinami.

** Spinoceleulárny karcinóm kože bol hlásený v klinickej štúdiu u pacientov s novodiagnostikovaným 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 účinky zaznamenané v klinických štúdiách u pacientov s myelodysplastickým syndrómom liečených lenalidomidom#

Triedy orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce účinky/Frekvencia	Nežiaduce účinky 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> Trombocytopenia ^{^,◇} , neutropénia ^{^,◇} , leukopénia	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopenia ^{^,◇} , neutropénia ^{^,◇} , leukopénia <u>Časté</u> Febrilná neutropénia ^{^,◇}
Poruchy endokrinného systému	<u>Veľmi časté</u> Hypotyreóza	
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> Zmenená nálada ^{◇,~}
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Závrat, bolesť hlavy <u>Časté</u> Parestézia	
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 žľových ciest	<u>Časté</u> Abnormálne výsledky testov funkcie pečene	<u>Časté</u> Abnormálne výsledky testov funkcie pečene
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, bolesť kostrovej a svalovej sústavy (vrátane bolesti chrbta [◇] a bolesti končatín), artralgia, myalgia	<u>Časté</u> Bolesti chrbta [◇]
Poruchy obličiek a močových ciest		<u>Časté</u> Renálne zlyhanie [◇]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Únava, periférny edém, príznaky podobné chrípke (vrátane pyrexie, kašľa, faryngitídy, myalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti hlavy)	<u>Časté</u> Pyrexia
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; nezaznamenalo sa ako nežiaduca udalosť 3. ani 4. stupňa.

Algoritmus použitý pre zaradenie do súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC): všetky nežiaduce reakcie vyhovujúce algoritmu v štúdií fázy 3 sú zahrnuté do SPC pre EU. Pre tieto nežiaduce reakcie bola urobená dodatočná kontrola frekvencie nežiaducich reakcií vyhovujúcich algoritmu 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 placebo pri začiatkovej schéme dávkovania vyskytujúci sa minimálne u 2 osôb):
 - všetky nežiaduce účinky súvisiace s liečbou u ≥ 5 % osôb s lenalidomidom a s minimálne 2 % rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebo;
 - všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa súvisiace s liečbou u 1 % osôb s lenalidomidom a s minimálne 1 % rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebo;
 - všetky závažné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou u 1 % osôb s lenalidomidom a s minimálne 1 % rozdielom v pomere medzi lenalidomidom a placebo.
- Štúdia fázy 2 s myelodysplastickým syndrómom:
 - všetky nežiaduce účinky súvisiace s liečbou u ≥ 5 % osôb liečených lenalidomidom;
 - všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa súvisiace s liečbou u 1 % osôb liečených lenalidomidom;
 - všetky závažné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou u 1 % osôb liečených lenalidomidom.

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

Triedy orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce účinky/Frekvencia	Nežiaduce účinky 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 nádoru	<u>Časté</u> Reakcia vzplanutia nádoru, spinocelulárny karcinóm kože ^{^,◊} , bazocelulárny karcinóm ^{^,◊}
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopenia [^] , neutropénia ^{^,◊} , leukopénia [◊] , anémia [◊] <u>Časté</u> Febrilná neutropénia ^{^,◊}	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopenia [^] , 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, hypokaliémia
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	
Porucha srdca a srdcovej činnosti		<u>Časté</u> Infarkt myokardu (vrátane akútneho) ^{^,◊} , zlyhanie srdca
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> Bolesť 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, bolesť chrbta <u>Časté</u> Artralgia, bolesť končatín, svalová slabosť [◊]	<u>Časté</u> Bolesť chrbta, svalová slabosť [◊] , artralgia, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest		<u>Časté</u> Renálne zlyhanie [◊]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Únava, asténia [◊] , periférny edém, príznaky podobné chrípke (vrátane pyrexie [◊] , kašľa) <u>Časté</u> Zimnica	<u>Časté</u> Pyrexia [◊] , asténia [◊] , únava

[^] 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:
 - všetky nežiaduce účinky súvisiace s liečbou u $\geq 5\%$ osôb v ramene s lenalidomidom a s minimálne 2 % rozdielom v pomere medzi ramenom s lenalidomidom a kontrolnou skupinou;
 - všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa súvisiace s liečbou u $\geq 1\%$ osôb v ramene s lenalidomidom a s minimálne 1,0 % rozdielom v pomere medzi ramenom s lenalidomidom a kontrolnou skupinou;
 - všetky závažné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou u $\geq 1\%$ 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:
 - všetky nežiaduce účinky súvisiace s liečbou u $\geq 5\%$ osôb;
 - všetky nežiaduce účinky 3. alebo 4. stupňa súvisiace s liečbou hlásené u 2 alebo viacerých osôb;
 - všetky závažné nežiaduce účinky súvisiace s liečbou hlásené u 2 alebo viacerých osôb.

Tabuľkový prehľad kombinovanej terapie FL

Nasledujúca tabuľka vychádza z údajov zhromaždených v priebehu hlavných štúdií (NHL-007 a NHL008) 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

Triedy orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce účinky/Frekvencia	Nežiaduce účinky 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, sucho 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
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:

- 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)
- 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)
- 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

- NHL-008 nežiaduce reakcie - všetky nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou u $\geq 5,0$ % osôb
- NHL-008 nežiaduce reakcie 3./4. stupňa - všetky nežiaduce udalosti 3./4. stupňa súvisiace s liečbou u $\geq 1,0$ % osôb
- 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 hlásení nežiaducich reakcií po uvedení lieku na trh

Okrem vyššie uvedených nežiaducich účinkov zaznamenaných z kľúčových klinických štúdií, nasledujúca tabuľka vychádza z údajov získaných z post-marketingových údajov.

Tabuľka 6. Nežiaduce účinky zaznamenané po uvedení lieku na trh u pacientov liečených lenalidomidom

Triedy orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce účinky/Frekvencia	Nežiaduce účinky 3.-4. stupňa /Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie, vrátane reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatitídy B	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie, vrátane reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatitídy 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 transplantovaného pevného orgánu	<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 žľových 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 eozinofiliou a systémovými symptómami^

^ Pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich účinkov.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Teratogenicitá

Lenalidomid je štruktúrne 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 trombocytopenia

- 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 ramenách s udržiavacou dávkou lenalidomidu v porovnaní s ramenami 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 trombocytopenie 3. alebo 4. stupňa v porovnaní s udržiavacou dávkou placeba (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).

- Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu, liečeni lenalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

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

Trombocytopenia 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, liečeni lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom

Kombinácia lenalidomidu s dexametazónom u novodiagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s nižším 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 trombocytopenie 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, liečeni 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 trombocytopenie 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 štúdiu 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 štúdiu 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 s plášťových buniek liečených lenalidomidom v monoterapii (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie erytropoetických látok alebo predchádzajúca anamnéza trombózy hlbokých žíl 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).

Ďalšie 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 IHCp53 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 nádoru a syndróm z rozpadu nádoru

V štúdií MCL-002 malo približne 10 % pacientov liečených lenalidomidom TFR 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 lymfómom z plášťových buniek s vysokým medzinárodným prognostickým indexom (MIPI) v čase diagnózy alebo tzv. bulky disease (najmenej 1 lézia ≥ 7 cm v najdlhšom priemere) pred začiatkom liečby môže existovať riziko TFR. V štúdií MCL-002 bol hlásený jeden pacient s TLS v každej z dvoch liečených skupín. V podpornej štúdií 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 štúdií MCL-001 (pozri časť 4.4).

V štúdií 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 štúdií 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 štúdiu 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: Iné imunosupresíva, ATC kód: L04AX04.

Mechanizmus účinku

Lenalidomid sa viaže priamo na cereblon, zložku cullínového kruhu, ktorý je súčasťou E3 ubikvitín kinázového komplexu. E3 ubiquitín kinázový komplex ďalej zahŕňa 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 zabíjачmi (Natural Killer, NK) a zvyšuje počet NK, T a NK T buniek.

Kombinácia lenalidomidu s rituximabom zvyšuje ADCC a priamu apoptózu tumoru u buniek folikulárneho lymfómu

Mechanizmus účinku lenalidomidu zahŕňa aj dodatočné aktivity ako antiangiogenetické a proerytropaetické vlastnosti. Lenalidomid inhibuje angiogézu blokovaním migrácie a adhézie endotelových buniek a tvorbu mikrociev, zvyšuje produkciu fetálneho hemoglobínu CD34+ hematopoetickými kmeňovými bunkami 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 novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm, v dvoch štúdiách fázy 3 relabovaného refraktérneho mnohopočetného myelómu, a jednej štúdiu 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 3 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 (zvyšená až na 15 mg jedenkrát denne po 3 mesiacoch bez výskytu toxicity limitujúcej dávku), a v liečbe sa pokračovalo až do progresie ochorenia.

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

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

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

Prínos z hľadiska PFS bol pozorovaný v podskupine pacientov s kompletnou odpoveďou (CR), ako aj v podskupine pacientov, ktorí CR nedosiahli.

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)
PSF hodnotené skúšajúcim		
Medián ^a času PFS, mesiace (95% CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Medián ^a času PFS2, mesiace (95% CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	
Celkové prežívanie		
Medián ^a času OS, mesiace (95% CI) ^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% CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Následné sledovanie		
Medián ^f (min, max), mesiace, všetci prežívajúci pacienti	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

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

^a Medián založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^b 95% CI okolo mediánu

^c Založené na Coxovom modeli porovnávaním rizík porovnávajúcim funkcie rizík spojených s indikovanými liečebnými

ramenami.

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

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

^f Medián následného sledovania po ASCT všetkých prežívajúcich pacientov.

Uzavierky údajov: 17. decembra 2009 a 1. februára 2016

IFM 2005-02

Do štúdie boli zaradení pacienti vo veku < 65 rokov v čase diagnózy, ktorí podstúpili ASCT a ktorí dosiahli odpovede aspoň v podobe stabilizácie ochorenia počas obnovy hematologických parametrov. Po dvoch cykloch konsolidácie lenalidomidom (25 mg/deň v 1.- 21. deň 28-dňového cyklu) boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 do skupín, ktorým bol podávaný lenalidomid alebo placebo v udržiavacej terapii (10 mg jedenkrát denne v 1. – 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov, dávka zvýšená na až 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 liečba v ramene s lenalidomidom po zistení nerovnováhy SPM prerušená (pozri časť 4.4).

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

Prínos z hľadiska PFS bol v podskupine pacientov s kompletnou odpoveďou (CR) menší ako v podskupine pacientov, ktorí CR nedosiahli.

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

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

Štúdia SWOG S0777 hodnotila pridanie bortezumibu 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, bortezumibom a dexametazónom (RVd) dostávali lenalidomid 25 mg/deň perorálne v dňoch 1 – 14, bortezumid 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, počas až ôsmich 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, počas až šiestich 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 štúdiu 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 na začiatku liečby 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 x 8) (n=263)	Rd (4-týždňové cykly x 6) (n=260)
PSF 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 ; p-hodnota ^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 ; p-hodnota ^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)
Následné 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. decembra 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 preživali 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 v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdiu fázy 3 (MM-020) s 3 ramenami 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) podávané počas 2 rôznych období (až do progresie ochorenia [rameno Rd] alebo až do osemnástich 28-dňových cyklov [72 týždňov, rameno 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 ramenách 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 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 v priebehu štúdie dostávali profylaktickú antikoagulačnú liečbu (nízkomolekulárny heparín, warfarín, heparín, nízke dávky aspirínu).

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

Výsledky štúdie aktualizovanej analýzy PFS, PFS2 a OS s uzávierkou údajov 3. marca 2014, kde bol medián následného sledovania všetkých prežívajúcich jedincov 45,5 mesiacov, sú 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 času PFS, mesiace (95% CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); $< 0,001$		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e – (mesiace)			
Medián ^a času PFS2, mesiace (95% CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); $< 0,001$		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Celkové prežívanie (mesiace)			
Medián ^a času OS, mesiace (95% CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Následné 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% CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimyelómová liečba; CI = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; d = nízкодávkovaný 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 prežítie; P = prednizón; PFS = prežívanie bez progresie; PR = čiastočná odpoveď; R = lenalidomid; Rd = Rd podávané až do zdokumentovania progresie ochorenia; Rd18 = Rd podané po dobu ≤ 18 cyklov; SE = štandardná chyba; T = talidomid; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď; vs = versus.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^b 95% CI okolo mediánu.

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

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

^e Predbežný koncový ukazovateľ (PFS2)

^f Medián je jednorozmerná štatistika bez cenzurovanej úpravy.

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

^h Uzávierka údajov 24. mája 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 v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu fázy 3 (MM-015), s 3 skupinami 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, počas 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 28-dňových cyklov až do progresie ochorenia.

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

V analýze PFS, PFS2, OS s uzávierkou údajov v apríli 2013 bol medián sledovania všetkých prežívajúcich účastníkov 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 času PFS, mesiace (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15;7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% CI]; p-hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs MPp+p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 – (mesiace)[□]			
Medián ^a času PFS2, mesiace (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% CI]; p-hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp+p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Celkové prežívanie (mesiace)			
Medián ^a času OS, mesiace (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% CI]; p-hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp+p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Následné 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)
Stabilné ochorenie (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Nehodnotiteľná odpoveď (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trvanie odpovede hodnotené skúšajúcim (CR+PR) – (mesiace)			
Medián ^a (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; HR = miera rizika; M = melfalán; NE = nestanoviteľné; OS = celkové prežívanie; p = placebo; P = prednizón; PD = progresia ochorenia; PR = čiastočná odpoveď; R = lenalidomid; SD = stabilné ochorenie, VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď.

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

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

Podporné štúdie novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu

Otvorená, randomizovaná, multicentrická štúdia fázy 3 (ECOG E4A03) bola uskutočnená u 445 pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom; 222 pacientov bolo randomizovaných do ramena lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón, a 223 pacientov bolo randomizovaných do ramena lenalidomid/štandardne dávkovaný dexametazón. Pacienti randomizovaní do ramena lenalidomid/štandardne dávkovaný dexametazón užívali lenalidomid 25 mg denne v 1. až 21. deň každých 28 dní spolu s dexametazónom 40 mg denne v dňoch 1 až 4, 9 až 12 a 17 až 20 každých 28 dní počas prvých štyroch liečebných cyklov. Pacienti randomizovaní do ramena lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón užívali lenalidomid 25 mg denne v 1. až 21. deň každých 28 dní spolu s nízkodávkovaným dexametazónom 40 mg denne v dňoch 1, 8, 15 a 22 každých 28 dní. V ramene lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón 20 pacientov (9,1 %) malo aspoň jedno

prerušenie liečby v porovnaní so 65 pacientmi (29,3 %) v ramene lenalidomid/štandardne dávkovaný dexametazón.

V post-hoc analýze bola pozorovaná nižšia mortalita v ramene lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón 6,8 % (15/220) v porovnaní s ramenom lenalidomid/štandardne dávkovaný 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 dávkovaného 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) kontrolovanými paralelnými skupinami. Štúdie boli vykonávané u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí v minulosti už podstúpili inú liečbu. V štúdiách boli pacienti zadelení 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 placebo jedenkrát denne v 22. až 28. deň každého 28-dňového cyklu. Pacienti v skupine placebo/dexametazón (placebo/dex) užívali 1 kapsulu placebo 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 štúdiu MM-009 vyhodnotilo 353 pacientov; 177 v skupine len/dex a 176 v skupine placebo/dex. V štúdiu MM-010 sa celkove vyhodnotilo 351 pacientov; 176 v skupine len/dex a 175 v skupine placebo/dex.

V oboch štúdiách boli základné 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.

Plánovaná predbežná analýza oboch štúdií preukázala, že vzhľadom na primárny koncový ukazovateľ účinnosti, 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 ramene 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% CI: 44,3; 73,1) u pacientov liečených len/dex (n=353) oproti 20,1 týždňom (95% CI: 17,7; 20,3) u pacientov liečených placebom/dex (n=351). Medián prežitia bez progresie bol 48,1 týždňov (95% CI: 36,4; 62,1) u pacientov liečených len/dex oproti 20,0 týždňom (95% CI: 16,1; 20,1) u pacientov liečených

placebom/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 ramene len/dex zostali signifikantne vyššie ako v skupine placebo/dex, a to v oboch štúdiách. Medián celkového prežívania (Overall Survival, OS) v rozšírenej analýze pokračovacej liečby súhrnných štúdií bol 164,3 týždňov (95% CI: 145,1; 192,6) u pacientov liečených len/dex oproti 136,4 týždňom (95% CI: 113,1; 161,7) u pacientov liečených placebom/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 placebom/dex (pomer rizika [Hazard Ratio, HR] = 0,833; 95% CI = [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% CI], p-hodnota^a
Čas do progresie Medián [95% CI], týždne	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Prežívanie bez progresie Medián [95% CI], 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% CI], týždne Miera celkového prežívania po 1 roku	1643 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009], p=0,045
Miera odpovede			Pravdepodobnosť [95% CI], 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 log rank test porovnávajúci krivky prežívania medzi liečebnými skupinami.

b: Dvojstranný chí-kvadrát test korigovaný pre spojitosť.

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 štúdií 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 12.

Tabuľka 12: 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 2 rokoch %	139 (94,8) (89,5; 97,5)	127 (85,8) (78,5; 90,7)
HR [95% CI]	0,45 (0,22; 0,92) ^b	
Sledovanie		
Medián dĺžky trvania sledovania (min, max) (mesiace)	29,2 (0,5; 50,9)	27,9 (0,6; 50,9)

^a Medián je založený na analýze Kaplan-Meiera.

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

^c p-hodnota z log-rank testu

^d Sekundárne a výskumné ciele nie sú α -kontrolované

^e Pri mediáne sledovania 28,6 mesiacov bolo v skupine R 2 11 úmrtí a v kontrolnej skupine 24 úmrtí.

^f Exaktný interval spoľahlivosti pre binomálnu distribúciu.

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 jednoskupinové liečebné indukčné 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 13: 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, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+Cru)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
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

^a Primárna analýza populácie z tejto štúdie je populácia vyhodnocovania indukčnej účinnosti (Induction Efficacy Evaluable, IEE).

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

^c Štatistické 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 (EMA) udelila špecifickú produktovú výnimku pre lenalidomid, ktorá platí 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. Viacnásobné dávky nespôsobujú značnú akumuláciu lieku. Relatívna expozícia S- a R- stereoizomérom lenalidomidu v plazme je približne 56 % a 44 %.

Súbežné podávanie s jedlom s vysokým obsahom tukov a vysokokalorickým jedlom 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, 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.

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 nepravdepodobné, že lenalidomid spôsobí 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 vyvolávajúcich rezistenciu na viaceré lieky MRP1, MRP2 alebo MRP3 spájaných s MRP (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 kationy (Organic Cation Transporter, OCT), proteínu extrudujúceho viaceré lieky a toxíny MATE1 (Multidrug and Toxin Extrusion Protein, MATE) a nových transportérov pre organické kationy (Organic Cation Transporters Novel, OCTN) OCTN1 a OCTN2.

In vitro štúdie naznačujú, že lenalidomid nemá inhibičný účinok na exportnú pumpu žlčových solí u ľudí (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 sa pohybuje od 3 do 5 hodín.

Staršie osoby

Nevykonali sa žiadne zvláštne 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 nemalígnych ochorení. V tejto štúdiu 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-násobne u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, 4-násobne u osôb s ťažkou poruchou funkcie obličiek a 5-násobne u osôb s terminálnym štádiom ochorenia obličiek v porovnaní so skupinou zahrňujúcou osoby s normálnou funkciou obličiek a osoby s miernou poruchou funkcie obličiek. Polčas 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} bola 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 ULN alebo AST > ULN) 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) 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 (skrivené, skrútené, deformované, zle otočené a/alebo chýbajúce časti končatín, 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 žlčník, 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 reverzibilné s liečbou súvisiace zvýšenie mineralizácie v obličkovej panvičke v prípade všetkých 3 dávok, najvýraznejšie u samíc. 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 atrofiu 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 myši, 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 predtým uskutočnili 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 (E 460)

Sodná soľ kroskarmelózy (E 468)

Stearát horečnatý (E 470b)

Obal kapsuly

Lenalidomid Grindeks 2,5 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Brilantná modrá FCF - FD&C Blue 1 (E 133)

Žltý oxid železitý (E 172)

Lenalidomid Grindeks 5 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Lenalidomid Grindeks 7,5 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Žltý oxid železitý (E 172)

Lenalidomid Grindeks 10 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E 171)

Želatína

Žltý oxid železitý (E 172)

Brilantná modrá FCF - FD&C Blue 1 (E 133)

Lenalidomid Grindeks 15 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E 171)
Želatína
Brilantná modrá FCF - FD&C Blue 1 (E 133)

Lenalidomid Grindeks 20 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E 171)
Želatína
Brilantná modrá FCF - FD&C Blue 1 (E 133)
Žltý oxid železitý (E 172)

Lenalidomid Grindeks 25 mg tvrdé kapsuly

Oxid titaničitý (E 171)
Želatína

Potlačový atrament

Šelak (E 904)
Propyléglykol (E 1520)
Čierny oxid železitý (E 172)
Hydroxid draselný (E 525)
Roztok amoniaku, koncentrovaný (E 527)

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

Al/PVC/Aclar/PVC blistre.

Veľkosť balenia: 7, 21 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 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 (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

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel: +371 67083205

Fax: +371 67083505

e-mail: grindeks@grindeks.lv

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Lenalidomid Grindeks 2,5 mg tvrdé kapsuly: 59/0341/19-S

Lenalidomid Grindeks 5 mg tvrdé kapsuly: 59/0342/19-S

Lenalidomid Grindeks 7,5 mg tvrdé kapsuly: 59/0343/19-S

Lenalidomide Grindeks 10 mg tvrdé kapsuly: 59/0344/19-S

Lenalidomide Grindeks 15 mg tvrdé kapsuly: 59/0345/19-S

Lenalidomide Grindeks 20 mg tvrdé kapsuly: 59/0346/19-S

Lenalidomide Grindeks 25 mg tvrdé kapsuly: 59/0347/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29.novembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2022