

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lignaron 2,5 mg tvrdé kapsuly  
Lignaron 5 mg tvrdé kapsuly  
Lignaron 7,5 mg tvrdé kapsuly  
Lignaron 10 mg tvrdé kapsuly  
Lignaron 15 mg tvrdé kapsuly  
Lignaron 20 mg tvrdé kapsuly  
Lignaron 25 mg tvrdé kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Lignaron 2,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 2,5 mg lenalidomidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 53,5 mg laktózy.

#### Lignaron 5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 5 mg lenalidomidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 107 mg laktózy.

#### Lignaron 7,5 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 7,5 mg lenalidomidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 160,5 mg laktózy.

#### Lignaron 10 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 10 mg lenalidomidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 214 mg laktózy.

#### Lignaron 15 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 15 mg lenalidomidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 120 mg laktózy.

#### Lignaron 20 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 20 mg lenalidomidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 160 mg laktózy.

#### Lignaron 25 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 25 mg lenalidomidu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 200 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

#### Lignaron 2,5 mg tvrdé kapsuly

Tmavomodrý nepriehľadný vrchnák a svetlooranžové nepriehľadné telo, veľkosť kapsuly č. 4, 14 – 15 mm, potlačené čiernym atramentom s „LP“ na vrchnáku a „637“ na tele a naplnené bielym práškom.

#### Lignaron 5 mg tvrdé kapsuly

Zelený nepriehľadný vrchnák a svetlohnedé nepriehľadné telo, veľkosť kapsuly č. 2, 18 – 19 mm, potlačené čiernym atramentom s „LP“ na vrchnáku a „638“ na tele a naplnené bielym práškom.

#### Lignaron 7,5 mg tvrdé kapsuly

Fialový nepriehľadný vrchnák a ružové nepriehľadné telo, veľkosť kapsuly č. 1, 19 – 20 mm, potlačené čiernym atramentom s „LP“ na vrchnáku a „643“ na tele a naplnené bielym práškom.

#### Lignaron 10 mg tvrdé kapsuly

Žltý nepriehľadný vrchnák a šedé nepriehľadné telo, veľkosť kapsuly č. 0, 21 – 22 mm, potlačené čiernym atramentom s „LP“ na vrchnáku a „639“ na tele a naplnené bielym práškom.

#### Lignaron 15 mg tvrdé kapsuly

Hnedý nepriehľadný vrchnák a šedé nepriehľadné telo, veľkosť kapsuly č. 2, 18 – 19 mm, potlačené čiernym atramentom s „LP“ na vrchnáku a „640“ na tele a naplnené bielym práškom.

#### Lignaron 20 mg tvrdé kapsuly

Tmavočervený nepriehľadný vrchnák a svetlošedé nepriehľadné telo, veľkosť kapsuly č. 1, 19 – 20 mm, potlačené čiernym atramentom s „LP“ na vrchnáku a „641“ na tele a naplnené bielym práškom.

#### Lignaron 25 mg tvrdé kapsuly

Biely nepriehľadný vrchnák a biele nepriehľadné telo, veľkosť kapsuly č. 0, 21 – 22 mm, potlačené čiernym atramentom s „LP“ na vrchnáku a „642“ na tele a naplnené bielym práškom.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Mnohopočetný myelóm

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

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

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

### Myelodysplastický syndróm

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

### Lymfóm z plášťových buniek

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

### Folikulárny lymfóm

Lignaron 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 Lignaronom má prebiehať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním onkologickej liečby.

Pre všetky indikácie uvedené nižšie:

- Dávka 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, neutropenie alebo inej toxicity 3. alebo 4. stupňa ohodnotenej ako súvisiacej s lenalidomidom.
- V prípade neutropenie sa má pri liečbe pacienta zväžiť použitie rastových faktorov.
- Ak uplynulo menej ako 12 hodín od vynechanej dávky, pacient túto dávku môže užiť. Ak uplynulo viac ako 12 hodín od vynechanej dávky, pacient nemá užiť túto dávku, ale má užiť 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, pokiaľ je absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count, ANC) < 1,0 x 10<sup>9</sup>/l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10<sup>9</sup>/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 <sup>a</sup>	Dexametazón <sup>a</sup>
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

<sup>a</sup> Znižovanie dávky môže u oboch liekov prebiehať nezávisle.

• Trombocytopenia

Keď trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na $< 25 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom do konca cyklu <sup>a</sup>
Vráti sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Zníženie dávky o jednu úroveň v ďalšom cykle pri pokračovaní liečby

<sup>a</sup> Ak sa toxicita obmedzujúca dávku (*Dose limiting toxicity*, DLT) vyskytne  $> 15$ . deň cyklu, liečba lenalidomidom bude prerušená minimálne dokonca daného 28-dňového cyklu.

• Absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil counts, ANC) – neutropénia

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

<sup>a</sup> 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.

Pri hematologickej toxicite sa môže v liečbe lenalidomidom pokračovať v najbližšej vyššej úrovni dávky (až po začiatkovú 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 začiatková 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 ( $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$  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 kombinácii s dexametazónom v dňoch 1 – 21 opakovaných 28-dňových cyklov. S liečbou sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

• Kroky pri znižovaní dávky

	Lenalidomid <sup>a</sup>
Začiatková 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

<sup>a</sup> Znižovanie dávok všetkých liekov môže prebiehať nezávisle.

- Trombocytopenia**

Keď trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na $< 30 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Pre každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne.

- Absolútny počet neutrofilov (ANC) – neutropénia**

Keď ANC	Odporúčaný postup <sup>a</sup>
Prvýkrát klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne
Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , keď sa pozorujú aj iné od dávky závislé hematologické toxicity ako neutropénia	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Pre každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$ Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

<sup>a</sup> Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (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  $< 1,5 \times 10^9/l$  a/alebo je počet trombocytov  $< 75 \times 10^9/l$ .

#### Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 10 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov až 9 cyklov, melfalán 0,18 mg/kg perorálne v 1. až 4. deň opakovaných 28-dňových cyklov, prednizón 2 mg/kg perorálne v 1. až 4. deň opakovaných 28-dňových cyklov.

Pacienti, ktorí dokončia 9 cyklov, alebo ktorí nemôžu dokončiť kombinovanú liečbu z dôvodu intolerancie, sú liečení monoterapiou lenalidomidom nasledujúcim spôsobom: 10 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov až do progresie ochorenia.

- Kroky pri znižovaní dávky**

	Lenalidomid	Melfalán	Prednizón
Začiatková dávka	10 mg <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) a udržiajte dávku lenalidomidu.

- Trombocytopenia**

Keď trombocyty	Odporúčaný postup
----------------	-------------------

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

- Absolútny počet neutrofilov (ANC) – neutropénia**

Keď ANC	Odporúčaný postup <sup>a</sup>
Prvýkrát klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne
Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , keď sa pozorujú iné od dávky závislé hematologické toxicity ako neutropénia	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Pre každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne

<sup>a</sup> Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF), a udržujte 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 krvného obrazu po predchádzajúcej ASCT bez príznakov progresie. Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, pokiaľ je ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$  a/alebo počet trombocytov  $< 75 \times 10^9/l$ .

**Odporúčaná dávka**

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

- Kroky pri znižovaní dávky**

	Začiatková dávka (10 mg)	Ak zvýšená dávka (15 mg) <sup>a</sup>
Dávka na úrovni -1	5 mg	10 mg
Dávka na úrovni -2	5 mg (v 1. až 21. deň každých 28 dní)	5 mg
Dávka na úrovni -3	Nevzťahuje sa	5 mg (v 1. až 21. deň každých 28 dní)
	Nedávkovat' pod 5 mg (v 1. až 21. deň každých 28 dní)	

<sup>a</sup> Po 3 cykloch udržiavacej terapie lenalidomidom sa môže dávka zvýšiť na 15 mg jedenkrát denne perorálne v prípade, že je tolerovaná.

- Trombocytopenia**

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

• Absolútny počet neutrofilov (ANC) – neutropénia

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

<sup>a</sup> Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akekoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF), a udržujte 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

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

• Absolútny počet neutrofilov (ANC) – neutropénia

Keď ANC	Odporúčaný postup <sup>a</sup>
Prvýkrát klesne na $< 0,5 \times 10^9/l^a$ Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v začiatkovej dávke jedenkrát denne
Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ , keď sa pozorujú iné od dávky závislé hematologické toxicity ako neutropénia	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne
Pre každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$ Vráti sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1, -2)

alebo -3) jedenkrát denne. Nepodávať dávku nižšiu ako 5 mg jedenkrát denne.

<sup>a</sup> Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF), a udržujte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

### Myelodysplastický syndróm (myelodysplastic syndromes, MDS)

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l a/alebo ak je počet trombocytov < 25 x 10<sup>9</sup>/l.

#### *Odporúčaná dávka*

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

- Kroky pri znižovaní dávky*

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

- Trombocytopenia*

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

- Absolútny počet neutrofilov (ANC) – neutropénia*

Keď ANC	Odporúčaná postup
Klesne na < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vrátia sa na ≥ 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1, -2 alebo -3)

#### *Vysadenie lenalidomidu*

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

### Lymfóm z plášťových buniek (mantle cell lymphoma, MCL)

#### *Odporúčaná dávka*

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

- Kroky pri znižovaní dávky*

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

<sup>1</sup> – V krajinách, kde sú 2,5 mg kapsuly dostupné.



• *Trombocytopenia*

Ked' trombocyty	Odporúčany postup
Klesnú na $< 50 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom a vyšetrenie kompletného krvného obrazu (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátia sa na $\geq 60 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý nasledujúci pokles pod $< 50 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom a vyšetrenie CBC najmenej každých 7 dní
Vrátia sa na $\geq 60 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3, -4 alebo -5). Nepodávať dávku nižšiu ako na úrovni -5

• *Absolútny počet neutrofilov (ANC) – neutropenia*

Ked' ANC	Odporúčany postup
Klesne na $< 1 \times 10^9/l$ počas najmenej 7 dní alebo Klesne na $< 1 \times 10^9/l$ s pridruženou horúčkou (telesná teplota $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) alebo Klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom a vyšetrenie CBC najmenej každých 7 dní
Vrátia sa na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý nasledujúci pokles pod $1 \times 10^9/l$ po dobu najmenej 7 dní alebo pokles na $< 1 \times 10^9/l$ s pridruženou horúčkou (telesná teplota $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) alebo pokles na $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3, -4, -5). Nepodávať dávku nižšiu ako na úrovni -5

*Folikulárny lymfóm (follicular lymphoma, FL)*

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

*Odporúčaná dávka*

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

• *Kroky pri znižovaní dávky*

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

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

• *Trombocytopenia*

Ked' trombocyty	Odporúčany postup
-----------------	-------------------

Klesnú na $< 50 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračujte v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý ďalší pokles pod $50 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračujte v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3). Nepodávajte dávku nižšiu ako na úrovni -3

• *Absolútny počet neutrofilov (ANC) – neutropénia*

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

<sup>a</sup> Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, pridajte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF), na základe uváženia lekára.

*Lymfóm z plášťových buniek (MCL) alebo folikulárny lymfóm (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 známkami TLS 1. stupňa alebo je možné, na základe uváženia lekára, znížiť dávku o jednu úroveň a pokračovať v liečbe lenalidomidom. Do úpravy elektrolytových abnormalít má byť poskytnutá intenzívna intravenózna hydratácia a zodpovedajúci lekársky postup podľa lokálnych štandardov starostlivosti. Terapia rasburikázou môže byť potrebná k zníženiu hyperurikémie.

Hospitalizácia pacienta je na základe uváženia lekára.

U pacientov s klinickými známkami TLS 2. až 4. stupňa prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrujte biochemický panel týždenne alebo podľa klinickej indikácie. Do úpravy elektrolytových abnormalít má byť poskytnutá intenzívna intravenózna hydratácia a zodpovedajúci lekársky postup podľa lokálnych štandardov starostlivosti.

Terapia rasburikázou a hospitalizácia je na základe uváženia lekára. Ak TLS dosiahne stupeň 0, znovu obnovte podanie lenalidomidu v dávke o jednu úroveň nižšie 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 uváženia lekára môže byť podávaná terapia protizápalovými nesteroidnými liekmi (*non-steroidal anti-*

*inflammatory drugs*, NSAID), kortikosteroidmi v obmedzenej dobe a/alebo opioidnými analgetikami. U pacientov s TFR 3. alebo 4. stupňa prerušte liečbu lenalidomidom a začnite terapiu NSAID, kortikosteroidmi alebo opioidnými analgetikami. Keď TFR klesne na  $\leq 1$ . stupeň, znovu obnovte liečbu lenalidomidom v rovnakej dávke po zbytok cyklu. Pacienti môžu byť liečení symptomaticky podľa odporúčania pre liečbu TFR 1. a 2. stupňa (pozri časť 4.4).

#### Všetky indikácie

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

Prerušenie alebo vysadenie liečby lenalidomidom sa má zväžiť pri každom výseve 2. alebo 3. stupňa. Lenalidomid sa musí vysadiť pri angioedéme, anafylaktickej reakcii, výseve 4. stupňa, exfoliatívnom alebo bulóznom výseve alebo pri podozrení na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), na toxickú epidermálnu nekrolýzu (*Toxic epidermal necrolysis*, TEN) alebo pri liekovej reakcii s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS) a po vysadení kvôli týmto reakciám sa nemá liečba opäť znovu obnoviť.

#### Osobitné populácie

- Pediatriká populácia

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

- Staršie osoby

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

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

#### *Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti nespôsobilí na transplantáciu*

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

U pacientov starších ako 75 rokov liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom je začiatočná dávka dexametazónu 20 mg raz 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 reakcií a nežiaducich reakcií, 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 udalostí a závažných nežiaducich udalostí), v porovnaní s pacientmi < 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 rozdiel medzi týmito a mladšími pacientmi, u starších osôb však nemožno vylúčiť väčšiu predispozíciu.

#### *Myelodysplastický syndróm*

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

#### *Lymfóm z plášťových buniek*

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

#### *Folikulárny lymfóm*

U pacientov s folikulárnym lymfómom liečených kombináciou lenalidomidu s rituximabom bola frekvencia nežiaducich udalostí podobná u pacientov vo veku 65 rokov a viac v porovnaní s pacientmi vo veku do 65 rokov. Nebol pozorovaný žiadny celkový rozdiel v účinnosti u oboch vekových 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 dávky a sledovanie činnosti obličiek.

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek, s mnohopočetným myelómom, s myelodysplastickým syndrómom alebo lymfómom z plášťových buniek alebo folikulárnym lymfómom nie je potrebná úprava dávky.

Nasledovné úpravy dávky sa odporúčajú na začiatku liečby a po celú dobu liečby u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek a v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

Nie sú skúsenosti z klinických štúdií fázy 3 s konečným štádiom ochorenia obličiek (*End Stage Renal Disease*, ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžadujúcich dialýzu).

#### *Mnohopočetný myelóm*

<b>Funkcia obličiek (CLcr)</b>	<b>Úprava dávky</b>
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	10 mg jedenkrát denne <sup>1</sup>
Ťažká porucha funkcie obličiek (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jedenkrát denne <sup>2</sup> 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.

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

<sup>2</sup> V krajinách, v ktorých sú dostupné 7,5 mg kapsuly.

#### *Myelodysplastické syndrómy*

<b>Funkcia obličiek (CLcr)</b>	<b>Úprava dávky</b>	
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek ( $30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$ )	Začiatková dávka	5 mg jedenkrát denne (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -1*	2,5 mg jedenkrát denne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -2*	2,5 mg jedenkrát každý druhý deň

		(v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Ťažká porucha funkcie obličiek (CLCr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	Začiatková dávka	2,5 mg jedenkrát denne (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -1*	2,5 mg každý druhý deň (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -2*	2,5 mg dvakrát týždenne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
Konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD) (CLCr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)  V dňoch dialýzy sa má dávka podať po dialýze.	Začiatková dávka	2,5 mg jedenkrát denne (v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -1*	2,5 mg každý druhý deň (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)
	Dávka na úrovni -2*	2,5 mg dvakrát týždenne (v 1. až 28. deň opakovaných 28-dňových cyklov)

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

#### Lymfóm z plášťových buniek

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

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

<sup>2</sup> V krajinách, v ktorých sú dostupné 7,5 mg kapsuly.

#### Folikulárny lymfóm

<b>Funkcia obličiek (CLCr)</b>	<b>Úprava dávky (1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov)</b>
Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (30 ≤ CLCr < 60 ml/min)	10 mg jedenkrát denne <sup>1, 2</sup>
Ťažká porucha funkcie obličiek (CLCr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	5 mg jedenkrát denne
Konečné štádium ochorenia obličiek (ESRD) (CLCr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	5 mg jedenkrát denne. V dňoch dialýzy sa má dávka podať po dialýze.

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

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

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

- **Pacienti s poruchou funkcie pečene**

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

**Spôsob podávania**

Perorálne použitie.

Kapsuly Lignaron sa majú užívať perorálne približne v rovnaký čas v plánované dni. Kapsuly sa nemajú otvárať, lámať ani hrýzť. Priamemu pôsobeniu prášku sa má zabrániť. Kapsuly sa majú prehltat' celé, najlepšie je ich zapit' vodou, 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 v plodnom veku, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

**Ked' 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 štruktúrne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známa ľudská teratogénna účinná látka, ktorá spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. U opíc spôsobil lenalidomid malformácie podobné tým, ktoré boli popísané pre talidomid (pozri časti 4.6 a 5.3). Ak sa lenalidomid užíva počas gravidity, u ľudí sa očakáva teratogénny účinok lenalidomidu.

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

**Kritériá pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť**

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

- Vek  $\geq 50$  rokov a prirodzená amenorea  $\geq 1$  rok (amenorea po liečbe rakoviny alebo počas dojčenia nevyklučuje plodnosť).
- Odborným 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 aspoň počas 4 týždňov pred začatím liečby, počas celého trvania liečby a aspoň 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 aspoň každé 4 týždne, s výnimkou prípadu potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov
- Potvrdí, že rozumie rizikám a potrebným preventívnym opatreniam spojeným s užívaním lenalidomidu

U mužov užívajúcich lenalidomid farmakokinetické údaje preukázali, že lenalidomid je počas liečby prítomný v ľudskej sperme vo veľmi malých množstvách a u zdravých jedincov je nedetekovateľný v ľudskej sperme 3 dni po ukončení jeho užívania (pozri časť 5.2). V rámci prevencie a vzhľadom na osobitné populácie s predĺženou elimináciou, ako napr. pri poruche funkcie obličiek, musia všetci pacienti – muži užívajúci lenalidomid 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 aspoň 7 dní po prerušení dávky a/alebo ukončení liečby
- Porozumeli tomu, že pacient má okamžite informovať svojho ošetrojúceho lekára, ak jeho partnerka otehotnie, pokiaľ užíva Lignaron alebo krátko po tom, ako prestal užívať Lignaron 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 aspoň niektorú z účinných metód antikoncepcie aspoň počas 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a aspoň počas 4 týždňov po liečbe lenalidomidom, dokonca i v prípade jej prerušenia, s výnimkou, že sa pacientka zaviazá k úplnej a nepretržitej, mesačne potvrdenej sexuálnej abstinencii. Ak ešte nebola zavedená účinná antikoncepcia, pacientka musí odporučiť k odbornému gynekológovi, ktorý jej nasadí vhodnú antikoncepciu.

Nasledovné príklady sa môžu považovať za vhodné metódy antikoncepcie:

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

Z dôvodu zvýšeného rizika venózneho tromboembólie u pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich lenalidomid v kombinovanej liečbe a v menšej miere u pacientov s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom a lymfómom z plášťových buniek užívajúcich monoterapiu lenalidomidom sa neodporúčajú kombinované perorálne antikoncepčné tabletky (pozri tiež časť 4.5). Ak pacientka momentálne používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, má prejsť na jednu z vyššie uvedených účinných metód antikoncepcie. Riziko venózneho tromboembólie pretrváva počas 4 až 6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Účinnosť antikoncepčných steroidov sa počas súbežnej liečby dexametazónom môže znížiť (pozri časť 4.5).

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

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

#### Tehotenské testy

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

#### Pred začatím liečby

Ak pacientka už aspoň po 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 aspoň každé 4 týždne, vrátane aspoň 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, semeno alebo spermie počas liečby (vrátane obdobia prerušenia liečby) a aspoň 7 dní po ukončení užívania lenalidomidu.

Zdravotnícki pracovníci a ošetrojúci personál majú pri zaobchádzaní s blistrom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice.

Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že môžu byť tehotné, nesmú zaobchádzať s blistrom alebo s kapsulou (pozri časť 6.6).

#### Edukačné materiály, obmedzenia predpisovania 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 aj ženy – o predpokladanom teratogénnom riziku a o prísnych opatreniach na prevenciu tehotenstva špecifikovaných v Programe prevencie tehotenstva a poskytnúť pacientom príslušnú príručku pre pacientov, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku podľa dohody s príslušným štátnym orgánom. V spolupráci s príslušným štátnym orgánom sa zaviedol program kontrolovaného prístupu, ktorý zahŕňa používanie karty pacienta a/alebo ekvivalentnej pomôcky na 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 vydať ženám,



ktoré môžu otehotnieť do 7 dní od jeho predpísania, na základe negatívneho tehotenského testu uskutočneného pod lekárske dohľadom. Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, sa môže predpísať liek na jednom lekárskom predpise na trvanie liečby maximálne 4 týždne podľa schválených indikačných dávkovacích režimov (pozri časť 4.2) a pre všetkých ostatných pacientov sa môže predpísať na jednom lekárskom predpise na trvanie liečby maximálne 12 týždňov.

#### Ďalšie osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Infarkt myokardu

U pacientov užívajúcich lenalidomid, najmä u pacientov so známymi rizikovými faktormi a počas prvých 12 mesiacov pri použití v kombinácii s dexametazónom, bol zaznamenaný infarkt myokardu. Pacientov so známymi rizikovými faktormi – vrátane predchádzajúcej trombozy – 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 trombozy hlbokých žíl a pľúcnej embólie). Riziko venózne tromboembólie bolo v menšej miere pozorované pri lenalidomide v kombinácii s melfalánom a prednizónom.

U pacientov s mnohopočetným myelómom, myelodysplastickým syndrómom a lymfómom z plášťových buniek bola monoterapia lenalidomidom spojená s nižším rizikom venózne tromboembólie (hlavne trombozy 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 trombozy – starostlivo sledovať. Je potrebné prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia). Súbežné podávanie erythropoetických látok alebo predchádzajúca anamnéza tromboembolických príhod môže u týchto pacientov tiež zvyšovať riziko vzniku trombozy. Preto sa erythropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko trombozy, ako napríklad hormonálna substitučná liečba, majú u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorým sa podáva lenalidomid s dexametazónom používať opatrne. Koncentrácia hemoglobínu nad 12 g/dl má viesť k prerušeniu užívania erythropoetických 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 faktormi pre trombotické problémy. Rozhodnutie o prijatí antitrombotických profylaktických opatrení sa má uskutočniť po dôkladnom zhodnotení základných rizikových faktorov u jednotlivých pacientov.

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

### Pľúcna hypertenzia

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

### Neutropénia a trombocytopénia

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

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

Nežiaduce reakcie v štúdií 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 štúdií IFM 2005-02 boli nežiaduce reakcie len z obdobia udržiavacej liečby.

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

Trombocytopénia 3. alebo 4. stupňa bola pozorovaná so zvýšenou frekvenciou v skupinách s udržiavacou dávkou lenalidomidu v porovnaní so skupinami s placebom v udržiavacej terapii v štúdiách hodnotiacich lenalidomid v udržiavacej dávke u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT (37,5 % vs 30,3 % (17,9 % vs 4,1 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 13,0 % vs 2,9 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí). Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a symptómy krvácania, vrátane petechií a epistaxy, najmä u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky náchylné na tvorbu krvácania (pozri časť 4.8, Hemoragické poruchy).

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

Neutropénia stupňa 4 sa pozorovala v nízkej frekvencii v skupine s lenalidomidom v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom (RVd) v porovnaní so skupinou Rd s komparátorom (2,7 % vs 5,9 %)

v štúdií SWOG S0777. Febrilná neutropénia stupňa 4 bola hlásená s podobnou frekvenciou v skupine RVd a v skupine Rd (0,0 % vs 0,4 %). Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite nahlásili febrilné epizódy; môže byť potrebné liečbu prerušiť a/alebo redukovať dávku (pozri časť 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

- Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

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

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

- Myelodysplastický syndróm

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

- Lymfóm z plášťových buniek

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

- Folikulárny lymfóm

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

Poruchy činnosti štítnej žľazy

Pozorovali sa prípady hypotyreózy a hypertyreózy. Pred začiatkom 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 štrukturálne príbuzný s talidomidom, o ktorom je známe, že spôsobuje závažnú periférnu neuropatie.

Pri liečbe novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom alebo melfalánom a prednizónom alebo lenalidomidom v monoterapii alebo pri dlhodobom použití lenalidomidu sa nepozorovalo žiadne zvýšenie periférnej neuropatie.

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

Reakcia vzplanutia tumoru 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 tumoru (*tumour flare reaction*, TFR) vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). Pacienti s rizikom TLS a TFR sú tí, ktorí vykazovali pred liečbou vysokú nádorovú záťaž. U týchto pacientov je pri začatí liečby lenalidomidom potrebná opatrnosť. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať, špeciálne počas prvého cyklu alebo počas zvyšovania dávky a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

- Lymfóm z plášťových buniek

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

- Folikulárny lymfóm

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

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

### Nádorová záťaž

- Lymfóm z plášťových buniek

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

### *Skoré úmrtie*

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

### *Nežiaduce udalosti*

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

Z tohto dôvodu majú byť pacienti s vysokou nádorovou záťažou starostlivo sledovaní z hľadiska nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8) vrátane prejavov reakcie vzplanutia tumoru (TFR). Ohľadne úpravy dávky pri TFR pozrite časť 4.2. Vysoká nádorová záťaž bola definovaná ako najmenej jedna lézia s priemerom  $\geq 5$  cm alebo 3 lézie s priemerom  $\geq 3$  cm.

### Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

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

### Druhé primárne malignity

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

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

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

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

v porovnaní s talidomidom v kombinácii s melfalánom a prednizónom (0,79 na 100 osoborokov).

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

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

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

Incidencia výskytu hematologických malignít, a to najmä AML, MDS a B-bunkových malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu), bola 1,31 na 100 osoborokov v skupinách s lenalidomidom a 0,58 na 100 osoborokov v skupinách s placebom (1,02 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT vystavených lenalidomidu a 0,60 na 100 osoborokov u pacientov po ASCT nevystavených lenalidomidu). Incidencia výskytu solídnych tumorov SPM bola 1,36 na 100 osoborokov v skupinách s lenalidomidom a 1,05 na 100 osoborokov v skupinách 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, v kombinácii s melfalánom alebo ihneď po vysokých dávkach melfalánu a ASCT, sa musí zvážiť riziko výskytu hematologických SPM. Lekári majú starostlivo zhodnotiť stav pacientov pred a počas liečby použitím štandardného skríningu pre výskyt SPM a začať liečbu podľa indikácie.

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

- Karyotyp

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

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

- Stav TP53

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

#### Progresia do iných malignít pri lymfóme z plášťových buniek

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

### Druhé primárne malignity u folikulárneho lymfómu

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

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

Lekári majú u pacientov sledovať vývoj SPM. Pri zvažovaní liečby lenalidomidom majú 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 pečeneových enzýmov a možno liečba antibiotikami.

Abnormálne výsledky testov funkcie pečene boli hlásené často a boli zvyčajne asymptomatické a po prerušení užívania reverzibilné. Po úprave parametrov na východiskové hodnoty sa môže zväziť 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  $\geq 3$ . stupňa sa vyskytli v súvislosti s neutropéniou u menej ako jednej tretiny pacientov. Pacienti so známymi rizikovými faktormi pre infekcie majú byť starostlivo sledovaní. Všetci pacienti majú byť poučení, aby vyhľadali lekársku pomoc ihneď pri prvých prejavoch infekcie (napr. kašeľ, horúčka, atď.), čo umožňuje skoré zvládanie a zmiernenie závažnosti stavu.

### Reaktivácie vírusu

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

Niektoré prípady reaktivácie vírusu mali fatálne následky.

Niektoré prípady reaktivácie vírusu spôsobujúceho herpes zoster mali za následok diseminovaný herpes

zoster, meningitídu spôsobenú herpes zoster alebo očný herpes zoster, ktoré vyžadovali dočasné pozastavenie alebo trvalé ukončenie liečby lenalidomidom a adekvátnu protivírusovú 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 protivírusovú 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 opatnosťou u pacientov s predchádzajúcou infekciou HBV, vrátane pacientov s pozitívnymi protilátkami anti-HBc, ale s negatívnym 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, lenalidomid sa musí natrvalo vysadiť.

#### Pacienti s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom

Bola pozorovaná vyššia miera intolerancie (3. alebo 4. stupeň nežiaducich účinkov, závažných nežiaducich účinkov, prerušenia liečby) u pacientov vo veku > 75 rokov, ISS stupňa III, ECOG PS  $\geq 2$  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, ECOGPS  $\geq 2$  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 zrakovéj schopnosti.

#### Pomocné látky

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné 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 opatrne 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 látka známa ako slabý až stredne silný induktor enzýmu CYP3A4 a pravdepodobne pôsobí aj na ďalšie enzýmy aj transportné proteíny. Nemožno vylúčiť zníženie účinnosti perorálnej antikoncepcie počas liečby. Musia sa prijať účinné opatrenia na prevenciu tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).

### Warfarín

Súbežné podávanie viacerých 10 mg dávok lenalidomidu nemalo žiadny vplyv na farmakokinetiku jednej dávky R- a S-warfarínu. Súbežné podanie jednej 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, jedna dávka) v plazme o 14 % s 90 % intervalom spoľahlivosti (*confidence interval*, CI) [0,52 % – 28,2 %]. Nie je známe, či bude tento vplyv v 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 laboratórne sledovanie.

### Dexametazón

Súbežné podávanie jednotlivej 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 žena nemôže otehotnieť.

### Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak dôjde u ženy liečenej

lenalidomidom ku gravidite, liečba sa musí ukončiť a pacientka sa má odporučiť k špecialistovi z odboru teratológie, ktorý poskytne poradenstvo. Ak dôjde ku gravidite u partnerky pacienta liečeného lenalidomidom, jeho partnerka sa má odporučiť k špecialistovi 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 známa ľudská teratogénna účinná látka, ktorá 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 ľudskeho mlieka. Preto má byť dojčenie počas liečby lenalidomidom ukončené.

### Fertilita

Štúdie fertility u potkanov s lenalidomidom v dávkach až do 500 mg/kg (približne 200- až 500-násobok dávok pre človeka, 25 mg a 10 mg, v tomto poradí, podľa plochy 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, závrat (vertigo) a rozmazané videnie. Preto sa pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov odporúča opatrnosť.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Súhrn profilu bezpečnosti

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

Na stanovenie nežiaducich reakcií v štúdiu CALGB 100104 sa použil konzervatívny prístup. Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke 1 obsahovali udalosti hlásené po vysokej dávke HDM/ASCT a tiež udalosti z obdobia udržiavacej liečby. Z druhej analýzy, ktorá identifikovala reakcie, 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 nežiaduce 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 reakcie 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 %]).

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

Závažné nežiaduce reakcie, ktoré sa v štúdiu SWOG 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 (7,5 %), dehydratácia (5,0 %)

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pri lenalidomide v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom pozorovali častejšie ako pri lenalidomide v kombinácii s dexameazónom 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, liečení lenalidomidom v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu

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

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

Závažné nežiaduce reakcie 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 nasledovanéplacebom (MPP+p) boli:

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

Nežiaduce reakcie 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 kontrovaných placebom, bolo 353 pacientov s mnohopočetným myelómom vystavených kombinácii lenalidomidu/dexametazónu a 351 kombinácii placebo/dexametazónu.

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

- venózna tromboembólia (trombóza hlbokých žíl, pľúcna embólia); (pozri časť 4.4)

- neutropénia 4. stupňa (pozri časť 4.4)

Pozorované nežiaduce reakcie, ktoré sa častejšie vyskytli v spojení s lenalidomidom a dexametazónom, než s placebom a dexametazónom v 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 %), trombocytopénia (21,5 %) a kožný výsev (21,2 %).

#### Myelodysplastický syndróm

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

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

Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú:

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

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

#### Lymfóm z plášťových buniek

Celkový bezpečnostný profil lenalidomidu u pacientov s lymfómom z plášťových buniek je založený na údajoch od celkovo 254 pacientov z fázy 2 randomizovanej, kontrolovanej štúdie MCL-002 (pozri časť 5.1).

Navyše sú v tabuľke 3 zahrnuté nežiaduce reakcie z podpornej štúdie MCL-001.

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

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

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

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

Počas liečebného cyklu 1 bola u 11/81 (14 %) pacientov v skupine s lenalidomidom liečba prerušená oproti 1/28 (4 %) v kontrolnej skupine. Hlavným dôvodom prerušenia liečby u pacientov s vysokou nádorovou záťažou počas liečebného cyklu 1 v skupine s lenalidomidom boli nežiaduce udalosti, 7/11 (64 %). Vysoká nádorová záťaž bola definovaná ako najmenej jedna lézia s priemerom  $\geq 5$  cm alebo 3 lézie s priemerom  $\geq 3$  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 %)

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 reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov liečených lenalidomidom sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie 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 reakcie sú zhrnuté do príslušnej kategórie v tabuľke nižšie v závislosti na najvyššej frekvencii pozorovanej v niektorej z hlavných klinických štúdií.

### Tabuľkový prehľad pre monoterapiu MM

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

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

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<p><b>Veľmi časté</b> Pneumónia<sup>◊,a</sup>, infekcia horných dýchacích ciest, neutropenická infekcia, bronchitída<sup>◊</sup>, chrípka<sup>◊</sup>, gastroenteritída<sup>◊</sup>, sinusitída, nazofaryngitída, nádcha</p> <p><b>Časté</b> Infekcia<sup>◊</sup>, infekcia močových ciest<sup>◊,*</sup>, infekcia dolných dýchacích ciest, pľúcna infekcia<sup>◊</sup></p>	<p><b>Veľmi časté</b> Pneumónia<sup>◊,a</sup>, a, neutropenická infekcia</p> <p><b>Časté</b> Sepsa<sup>◊,b</sup>, bakterémia, pľúcna infekcia<sup>◊</sup>, bakteriálne infekcia dolných dýchacích ciest, bronchitída<sup>◊</sup>, chrípka<sup>◊</sup>, gastroenteritída<sup>◊</sup>, herpes zoster<sup>◊</sup>, infekcia<sup>◊</sup></p>

<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	<u>Časté</u> Myelodysplastický syndróm <sup>◊,*</sup>	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia <sup>^,◊</sup> , febrilná neutropénia <sup>^,◊</sup> , trombocytopenia <sup>^,◊</sup> , anémia, leukopénia <sup>◊</sup> , lymfopénia	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia <sup>^,◊</sup> , febrilná neutropénia <sup>^,◊</sup> , trombocytopenia <sup>^,◊</sup> , anémia, leukopénia <sup>◊</sup> , lymfopénia  <u>Časté</u> Pancytopenia <sup>◊</sup>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<u>Veľmi časté</u> Hypokalémia	<u>Časté</u> Hypokalémia, dehydratácia
<b>Poruchy nervového systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Parestézia  <u>Časté</u> Periférna neuropatia <sup>c</sup>	<u>Časté</u> Bolesť hlavy
<b>Poruchy ciev</b>	<u>Časté</u> Plúcna embólia <sup>◊,*</sup>	<u>Časté</u> Hlboká žilová trombóza <sup>^,◊,d</sup>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Veľmi časté</u> Kašeľ  <u>Časté</u> Dyspnoe <sup>◊</sup> , rinorea	<u>Časté</u> Dyspnoe <sup>◊</sup>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<u>Veľmi časté</u> Hnačka, zápcha, bolesť brucha, nauzea  <u>Časté</u> Vracanie, bolesť hornej časti brucha	<u>Časté</u> Hnačka, vracanie, nauzea
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	<u>Veľmi časté</u> Abnormálne výsledky testov funkcie pečene	<u>Časté</u> Abnormálne výsledky testov funkcie pečene
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Vyrážky, suchá koža	<u>Časté</u> Vyrážky, pruritus
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče  <u>Časté</u> Myalgia, muskuloskeletálna bolesť	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<u>Veľmi časté</u> Únava, asténia, pyrexia	<u>Časté</u> Únava, asténia

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

\* Týka sa len závažných nežiaducich reakcií

^ Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich reakcií

<sup>a</sup> „Pneumónia“ kombinovaný termín pre skupinu nežiaducich udalostí zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: bronchopneumónia, lobárna pneumónia, pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci*, pneumónia, pneumónia spôsobená klebsiélou, pneumónia spôsobená legionelou, pneumónia spôsobená mykoplazmou, pneumónia spôsobená pneumokokom, pneumónia spôsobená streptokokom, vírusová pneumónia, pľúcne poruchy, pneumonitída

<sup>b</sup> „Sepsa“ kombinovaný termín pre skupinu nežiaducich udalostí zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy: bakteriálna sepsa,

- pneumokoková sepsa, septický šok, stafylokoková sepsa  
<sup>c</sup> „Periférna neuropatia“ kombinovaný termín pre skupinu nežiaducich udalostí zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy:  
 periférna neuropatia, periférna senzorická neuropatia, polyneuropatia  
<sup>d</sup> „Hlboká žilová trombóza“ kombinovaný termín pre skupinu nežiaducich účinkov zahrňujúci nasledujúce prednostné názvy:  
 hlboká venózna trombóza, trombóza, venózna trombóza

Tabuľkový prehľad pre kombinovanú liečbu v MM

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

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

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<p><u>Veľmi časté</u>                      Pneumónia<sup>◊,◊◊</sup>, infekcie horných dýchacích ciest, bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)<sup>◊</sup>, nazofaryngitída, faryngitída, bronchitída<sup>◊</sup>, rinitída</p> <p><u>Časté</u>                      Sepsa<sup>◊,◊◊</sup>, pľúcna infekcia<sup>◊◊</sup>, infekcia močového traktu<sup>◊◊</sup>, sinusitída<sup>◊</sup></p>	<p><u>Časté</u>                      Pneumónia<sup>◊,◊◊</sup>, bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)<sup>◊</sup>, celulitída<sup>◊</sup>, sepsa<sup>◊,◊◊</sup>, pľúcna infekcia<sup>◊◊</sup>, bronchitída<sup>◊</sup>, infekcia respiračného traktu<sup>◊◊</sup>, infekcia močového traktu<sup>◊◊</sup>, enterokolitické infekcie</p>
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	<p><u>Menej časté</u>                      Bazocelulárny karcinóm<sup>^,◊</sup>, spinocelulárny karcinóm kože<sup>^,◊,*</sup></p>	<p><u>Časté</u>                      Akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm, Spinocelulárny karcinóm kože<sup>^,◊,**</sup></p> <p><u>Menej časté</u>                      T-bunková akútna leukémia, bazocelulárny karcinóm<sup>^,◊</sup>, syndróm z rozpadu nádoru</p>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<p><u>Veľmi časté</u>                      Neutropénia<sup>^,◊,◊◊</sup>, trombocytopénia<sup>^,◊,◊◊</sup>, anémia<sup>◊</sup>, hemoragická porucha<sup>^</sup>, leukopénie, lymfopénia</p> <p><u>Časté</u>                      Febrilná neutropénia<sup>^,◊</sup>, pancytopénia<sup>◊</sup></p> <p><u>Menej časté</u>                      Hemolýza, autoimunitná hemolytická anémia, hemolytická anémia</p>	<p><u>Veľmi časté</u>                      Neutropénia<sup>^,◊,◊◊</sup>, trombocytopénia<sup>^,◊,◊◊</sup>, anémia<sup>◊</sup>, leukopénia, lymfopénia</p> <p><u>Časté</u>                      Febrilná neutropénia<sup>^,◊</sup>, pancytopénia<sup>◊</sup>, hemolytická anémia</p> <p><u>Menej časté</u>                      Hyperkoagulácia, koagulopatia</p>
<b>Poruchy imunitného systému</b>	<p><u>Menej časté</u>                      Hypersenzitivita<sup>^</sup></p>	

<b>Poruchy endokrinného systému</b>	<u>Časté</u> Hypotyreóza	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<u>Veľmi časté</u> Hypokaliémia <sup>◊,◊◊</sup> , hyperglykémia, hypoglykémia, hypokalcémia <sup>◊</sup> , hyponatrémia <sup>◊</sup> , dehydratácia <sup>◊◊</sup> , znížená chuť do jedla <sup>◊◊</sup> , zníženie telesnej hmotnosti  <u>Časté</u> Hypomagneziémia, hyperurikémia, hyperkalcémia <sup>+</sup>	<u>Časté</u> Hypokaliémia <sup>◊,◊◊</sup> , hyperglykémia, hypokalcémia <sup>◊</sup> , diabetes melitus <sup>◊</sup> , hypofosfatémia, hyponatriémia <sup>◊</sup> , hyperurikémia, dna, dehydratácia <sup>◊◊</sup> , znížená chuť do jedla <sup>◊◊</sup> , zníženie telesnej hmotnosti
<b>Psychické poruchy</b>	<u>Veľmi časté</u> Depresia, nespavosť  <u>Menej časté</u> Strata libida	<u>Časté</u> Depresia, nespavosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia <sup>◊◊</sup> , parestézia, závrat <sup>◊◊</sup> , tremor, dysgeúzia, bolesť hlavy  <u>Časté</u> Ataxia, porucha rovnováhy, synkopa <sup>◊◊</sup> , neuralgia, dyzestézia	<u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia <sup>◊◊</sup>  <u>Časté</u> Cerebrovaskulárna príhoda <sup>◊</sup> , závrat <sup>◊◊</sup> , synkopa <sup>◊◊</sup> , neuralgia  <u>Menej časté</u> Intrakraniálne krvácanie, prechodný ischemický atak, cerebrálnaischémia
<b>Poruchy oka</b>	<u>Veľmi časté</u> Katarakta, rozmazané videnie  <u>Časté</u> Znížená ostrosť videnia	<u>Časté</u> Katarakta  <u>Menej časté</u> Slepota
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	<u>Časté</u> Hluchota (vrátane hypoakúzie), tinnitus	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	<u>Časté</u> Atriálna fibrilácia <sup>◊,◊◊</sup> , bradykardia  <u>Menej časté</u> Arytmia, predĺženie QT intervalu, atriálny flutter, ventrikulárne extrasystoly	<u>Časté</u> Infarkt myokardu (vrátane akútneho) <sup>^,◊</sup> , atriálna fibrilácia <sup>◊,◊◊</sup> , kongestívne zlyhanie srdca <sup>◊</sup> , tachykardia, zlyhanie srdca <sup>◊,◊◊</sup> , ischémia myokardu <sup>◊</sup>



<b>Poruchy ciev</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody<sup>^</sup>, predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia<sup>^,0,00</sup>,hypotenzia<sup>00</sup></p> <p><u>Časté</u> Hypertenzia, ekchymóza<sup>^</sup></p>	<p><u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody<sup>^</sup>, predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia<sup>^,0,00</sup></p> <p><u>Časté</u> Vaskulitída, hypotenzia<sup>00</sup>, hypertenzia</p> <p><u>Menej časté</u> Ischémia, periférna ischémia, trombóza intrakraniálneho venózneho sínusu</p>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Dyspnoe<sup>0,00</sup>, epistaxa<sup>^</sup>, kašeľ</p> <p><u>Časté</u> Dysfónia</p>	<p><u>Časté</u> Respiračná tieseň<sup>0</sup>, dyspnoe<sup>0,00</sup>, pleuritická bolesť<sup>00</sup>, hypoxia<sup>00</sup></p>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Hnačka<sup>0,00</sup>, „zápcha“<sup>0</sup>, bolesť brucha<sup>0,00</sup>, nauzea, vracanie<sup>00</sup>, dyspepsia, sucho v ústach, stomatitída</p> <p><u>Časté</u> Gastrointestinálne krvácanie (vrátane rektálneho krvácania, hemoroidálneho krvácania, krvácania z peptického vredu a gingiválneho krvácania)<sup>^ 00</sup>, dysfágia</p> <p><u>Menej časté</u> Kolitída, zápal céka</p>	<p><u>Časté</u> gastrointestinálne krvácanie<sup>^,0,00</sup>, obštrukcia tenkého čreva<sup>00</sup>, hnačka<sup>0,00</sup>, zápcha<sup>0</sup>, bolesť brucha<sup>0,00</sup>, nauzea, vracanie<sup>00</sup></p>
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, zvýšenie hladín aspartátaminotransferázy</p> <p><u>Časté</u> Hepatocelulárne poškodenie<sup>00</sup>, abnormálne výsledky testov funkcie pečene<sup>0</sup>, hyperbilirubinémia</p> <p><u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene<sup>^</sup></p>	<p><u>Časté</u> Cholestáza<sup>0</sup>, hepatotoxicita, hepatocelulárne poškodenie<sup>00</sup>, zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, abnormálne výsledky testov funkcie pečene<sup>0</sup></p> <p><u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene<sup>^</sup></p>

<p><b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b></p>	<p><u>Veľmi časté</u> Výsev<sup>0,0</sup>, 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<sup>0,0</sup>, zmena sfarbenia kože, fotosenzitívna reakcia</p>	<p><u>Časté</u> Výsev<sup>0,0</sup></p> <p><u>Menej časté</u> Liekový výsev s eozinofiliou a systémovými príznakmi<sup>0,0</sup></p>
<p><b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b></p>	<p><u>Veľmi časté</u> Svalová slabosť<sup>0,0</sup>, svalové kŕče, bolesť v kostiach<sup>0</sup>, bolesť a dyskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrbta<sup>0,0,0</sup>), bolesť v končatinách, myalgia, artralgia<sup>0</sup></p> <p><u>Časté</u> Edém kĺbov</p>	<p><u>Časté</u> Svalová slabosť<sup>0,0</sup>, bolesť v kostiach<sup>0</sup>, bolesť a dyskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrbta<sup>0,0,0</sup>)</p> <p><u>Menej časté</u> Edém kĺbov</p>
<p><b>Poruchy obličiek a močových ciest</b></p>	<p><u>Veľmi časté</u> Renálne zlyhanie (vrátane akútneho)<sup>0,0</sup></p> <p><u>Časté</u> Hematúria<sup>^</sup>, retencia moču, inkontinencia moču</p> <p><u>Menej časté</u> Získaný Fanconiho syndróm</p>	<p><u>Menej časté</u> Renálna tubulárna nekróza</p>
<p><b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b></p>	<p><u>Časté</u> Erektálna dysfunkcia</p>	
<p><b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b></p>	<p><u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť<sup>0,0,0</sup>, edém (vrátane periférneho edému), pyrexia<sup>0,0,0</sup>, asténia, ochorenie podobné chrípke (vrátane pyrexie, kašľa, myalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti hlavy a zimnice)</p> <p><u>Časté</u> Bolesť na hrudi<sup>0,0,0</sup>, letargia</p>	<p><u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť<sup>0,0,0</sup></p> <p><u>Časté</u> Periférny edém, pyrexia<sup>0,0,0</sup>, asténia</p>
<p><b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b></p>	<p><u>Veľmi časté</u> Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi</p> <p><u>Časté</u> Zvýšený C-reaktívny proteín</p>	

<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	<u>Časté</u> Pády, kontúzia <sup>^</sup>	
---	---	--

<sup>∅∅</sup> Nežiaduce reakcie hlásené ako závažné v klinických skúšaníach u pacientov s NDMM, ktorí dostávali lenalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

<sup>^</sup> Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich reakcií

<sup>∅</sup> 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 klinických skúšaníach u pacientov s mnohopočetným myelómom predtým liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s kontrolnými skupinami

\*\* Spinoceleulárny karcinóm kože bol hlásený v klinickom skúšaní u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s kontrolnými skupinami

### Tabuľkový prehľad pre monoterapiu

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

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

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<u>Veľmi časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) <sup>∅</sup>	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia <sup>∅</sup>  <u>Časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) <sup>∅</sup> , bronchitída
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia <sup>^,∅</sup> , neutropénia <sup>^,∅</sup> , anémia <sup>∅</sup> , leukopénia	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia <sup>^,∅</sup> , neutropénia <sup>^,∅</sup> , anémia <sup>∅</sup> , leukopénia  <u>Časté</u> Febrilná neutropénia <sup>^,∅</sup>
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	<u>Časté</u> Hypotyreóza	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla  <u>Časté</u> Preťaženie organizmu železom, zníženie telesnej hmotnosti	<u>Časté</u> Hyperglykémia <sup>∅</sup> , znížená chuť do jedla
<b>Psychické poruchy</b>		<u>Časté</u> Zmeny nálad <sup>∅,~</sup>
<b>Poruchy nervového systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Závrat, bolesť hlavy  <u>Časté</u> Parestézie	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		<u>Časté</u> Akútny infarkt myokardu <sup>^,∅</sup> , atriálna fibrilácia <sup>∅</sup> , zlyhanie srdca <sup>∅</sup>

<b>Poruchy ciev</b>	<u>Časté</u> Hypertenzia, hematóm	<u>Časté</u> Venózne tromboembolické príhody, predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia <sup>^,◊</sup>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Veľmi časté</u> Epistaxa <sup>^</sup>	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<u>Veľmi časté</u> Hnačka <sup>◊</sup> , bolesť brucha (vrátane hornej časti), nauzea, vracanie, zápcha  <u>Časté</u> Sucho v ústach, dyspepsia	<u>Časté</u> Hnačka <sup>◊</sup> , nauzea, bolesť zubov
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	<u>Časté</u> Abnormálne výsledky testov funkcie pečene	<u>Časté</u> Abnormálne výsledky testov funkcie pečene
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Výsev, suchá koža, pruritus	<u>Časté</u> Výsev, pruritus
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, muskuloskeletálna bolesť (vrátane bolesti chrbta <sup>◊</sup> a končatín), artralgia, myalgia	<u>Časté</u> Bolesť chrbta <sup>◊</sup>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie <sup>◊</sup>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť, periférny edém, ochorenie podobné chrípke (vrátane horúčky, kašľa, faryngitídy, myalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti hlavy)	<u>Časté</u> Horúčka
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>		<u>Časté</u> Pády

<sup>^</sup> Pozri časť 4.8. Popis vybraných nežiaducich účinkov

<sup>◊</sup> Nežiaduce udalosti hlásené ako závažné v klinických skúšaníach s myelodysplastickým syndrómom

<sup>~</sup> Zmenená nálada bola hlásená ako častá závažná nežiaduca udalosť v štúdií fázy 3 s myelodysplastickým syndrómom; nezaznamenala sa ako nežiaduca udalosť 3. ani 4. stupňa

Algoritmus použitý pre zaradenie SPC: Všetky nežiaduce reakcie vyhovujúce algoritmu štúdií fázy 3 sú zahrnuté do SPC pre EU. Pre tieto nežiaduce reakcie bola urobená dodatočná kontrola frekvencie nežiaducich reakcií vyhovujúcich algoritmu štúdie fázy 2 a ak frekvencia nežiaducich reakcií v štúdií fázy 2 bola vyššia ako v štúdií fázy 3, reakcia bola zahrnutá do SPC s frekvenciou, s akou sa vyskytovala v štúdií fázy 2

# Algoritmus aplikovaný pre myelodysplastický syndróm:

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

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

<b>Trieda orgánových systémov/Prednostný názov</b>	<b>Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<u>Veľmi časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) <sup>◇</sup> , nazofaryngitída, pneumónia <sup>◇</sup>  <u>Časté</u> Sinusitída	<u>Časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) <sup>◇</sup> , pneumónia <sup>◇</sup>
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	<u>Časté</u> Reakcia vzplanutia tumoru	<u>Časté</u> Reakcia vzplanutia tumoru, spinocelulárny karcinóm kože <sup>^,◇</sup> , bazocelulárny karcinóm <sup>^,◇</sup>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia <sup>^</sup> , neutropénia <sup>^,◇</sup> , leukopénia <sup>◇</sup> , anémia <sup>◇</sup>  <u>Časté</u> Febrilná neutropénia <sup>^,◇</sup>	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia <sup>^,◇</sup> , neutropénia <sup>^,◇</sup> , anémia <sup>◇</sup>  <u>Časté</u> Febrilná neutropénia <sup>^,◇</sup> , leukopénia <sup>◇</sup>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti, hypokaliémia  <u>Časté</u> Dehydratácia <sup>◇</sup>	<u>Časté</u> Dehydratácia <sup>◇</sup> , hyponatriémia, hypokaliémia
<b>Psychické poruchy</b>	<u>Časté</u> Nespavosť	
<b>Poruchy nervového systému</b>	<u>Časté</u> Dysgeúzia, bolesť hlavy, periférna neuropatia	<u>Časté</u> Periférna sensorická neuropatia, letargia
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	<u>Časté</u> Vertigo	
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>		<u>Časté</u> Akútny infarkt myokardu <sup>^,◇</sup> , zlyhanie srdca <sup>◇</sup>
<b>Poruchy ciev</b>	<u>Časté</u> Hypotenzia <sup>◇</sup>	<u>Časté</u> Trombóza hlbokých žíl <sup>◇</sup> , pľúcna embólia <sup>^,◇</sup> , hypotenzia <sup>◇</sup> ,
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe <sup>◇</sup>	<u>Časté</u> Dyspnoe <sup>◇</sup>

<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Hnačka<sup>◇</sup>, nauzea<sup>◇</sup>, vracanie<sup>◇</sup>, zápcha</p> <p><u>Časté</u> Bolesť brucha<sup>◇</sup></p>	<p><u>Časté</u> Hnačka<sup>◇</sup>, bolesť brucha<sup>◇</sup>, zápcha</p>
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Výsev (vrátane alergickej dermatitídy), pruritus</p> <p><u>Časté</u> Nočné potenie, suchá koža</p>	<p><u>Časté</u> Výsev</p>
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, bolesti chrbta</p> <p><u>Časté</u> artralgia, bolesti končatín, svalová slabosť<sup>◇</sup></p>	<p><u>Časté</u> Bolesť chrbta, svalová slabosť<sup>◇</sup>, artralgia, bolesť končatín</p>
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		<p><u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie<sup>◇</sup></p>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<p><u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť, asténia<sup>◇</sup>, periférny edém, ochorenie podobné chrípke (vrátane horúčky<sup>◇</sup>, kašľa)</p> <p><u>Časté</u> Zimnica</p>	<p><u>Časté</u> Horúčka<sup>◇</sup>, asténia<sup>◇</sup>, vyčerpanosť</p>

<sup>^</sup> pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií

<sup>◇</sup> Nežiaduce príhody hlásené ako závažné v klinických skúšaníach s lymfómom z plášťových buniek. Algoritmus aplikovaný pre lymfóm z plášťových buniek:

- Kontrolovaná štúdia fázy 2 s lymfómom z plášťových buniek
  - Všetky nežiaduce udalosti vyžadujúce liečbu u  $\geq 5$  % osôb v skupine s lenalidomidom a minimálne 2 % rozdielom v pomere medzi skupinou s lenalidomidom a kontrolnou skupinou
  - Všetky nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu u  $\geq 1$  % osôb v skupine s lenalidomidom a s minimálne 1,0 % rozdielom v pomere medzi skupinou s lenalidomidom a kontrolnou skupinou
  - Všetky závažné nežiaduce udalosti vyžadujúce liečbu u  $\geq 1$  % osôb v skupine s lenalidomidom a s minimálne 1 % rozdielom v pomere medzi skupinou s lenalidomidom a kontrolnou skupinou
- Štúdia fázy 2 s lymfómom z plášťových buniek s jednou skupinou
  - Všetky nežiaduce udalosti vyžadujúce liečbu u  $\geq 5$  % osôb,
  - Všetky nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa vyžadujúce liečbu hlásené u 2 alebo viacerých osôb
  - Všetky závažné nežiaduce udalosti hlásené u 2 alebo viacerých osôb

#### Tabuľkový prehľad kombinovanej terapie FL

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

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

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

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

<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, bolesť chrbta, bolesť kĺbov	<u>Časté</u> Svalová slabosť, bolesť krku
	<u>Časté</u> Bolesť v končatinách, svalová slabosť, bolesť kostí a svalov, bolesť svalov, bolesť krku	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>		<u>Časté</u> Akútne poškodenie obličiek <sup>◇</sup>
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<u>Veľmi časté</u> Horúčka, vyčerpanosť, asténia, periférny edém	<u>Časté</u> Vyčerpanosť, asténia
	<u>Časté</u> Malátnosť, zimnica	
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	<u>Veľmi časté</u> Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy	
	<u>Časté</u> Zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie bilirubínu v krvi	

<sup>^</sup> pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií

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 skupine 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 skupine s lenalidomidom/rituximabom a minimálne o 1,0 % vyššou frekvenciou v skupine 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 skupine 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 skúšanie 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

<sup>◇</sup> Nežiaduce udalosti hlásené ako závažné v klinických skúšaniach s folikulárnym lymfómom

<sup>+</sup> 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 skúšaní, nasledujúca tabuľka vychádza z údajov získaných z údajov po uvedení lieku na trh.

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

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



<b>Infekcie a nákazy</b>	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktívacie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatitídy B	<u>Neznáme</u> Vírusové infekcie vrátane reaktívacie vírusu spôsobujúceho herpes zoster a vírusu hepatitídy B
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>		<u>Zriedkavé</u> Syndróm z rozpadu nádoru
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<u>Neznáme</u> Získaná hemofília	
<b>Poruchy imunitného systému</b>	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia^  <u>Neznáme</u> Odmietnutie transplantovaných solídnych orgánov	<u>Zriedkavé</u> Anafylaktická reakcia^
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	<u>Časté</u> Hypertyreóza	
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<u>Menej časté</u> Pľúcna hypertenzia	<u>Zriedkavé</u> Pľúcna hypertenzia  <u>Neznáme</u> Intersticiálna pneumónia
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		<u>Neznáme</u> Pankreatitída, gastrointestinálne perforácie (vrátane perforácií divertikula, tenkého a hrubého čreva)^
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	<u>Neznáme</u> Akútne zlyhanie pečene^, toxická hepatitída^, cytolytická hepatitída^, cholestatická hepatitída^, zmiešaná cytolytická/cholestatická hepatitída^	<u>Neznáme</u> Akútne zlyhanie pečene^, toxická hepatitída^
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		<u>Menej časté</u> Angioedém  <u>Zriedkavé</u> Stevensov-Johnsonov syndróm^, toxická epidermálna nekrolýza^  <u>Neznáme</u> Leukocytoklastická vaskulitída, lieková reakcia s eozinofiou a systémovými symptómami^

^ Pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich reakcií

Popis vybraných nežiaducich reakciíTeratogenicitá

Lenalidomid je štruktúrne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známa ľudská teratogénna účinná látka, ktorá spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby. U opíc spôsobil lenalidomid malformácie

podobné tým, ktoré boli popísané pre talidomid (pozri časti 4.6 a 5.3). Ak sa lenalidomid užíva počas gravidity, u ľudí sa očakáva teratogénny účinok lenalidomidu.

#### Neutropénia a trombocytopénia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

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

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

- Pacienti s myelodysplastickým syndrómom

U pacientov s myelodysplastickým syndrómom je lenalidomid spojený s vyšším výskytom neutropénie 3. alebo 4. stupňa (74,6 % u pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 14,9 % u pacientov užívajúcich placebo v 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).

#### Venózna tromboembólia

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

Súbežné podávanie erythropoetických 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 v niektorých 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).

#### Druhé primárne malignity

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

#### Akútna myeloidná leukémia

##### • Mnohopočetný myelóm

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

#### Poruchy pečene

Zaznamenali sa nasledovné post-marketingové hlásenia nežiaducich účinkov (frekvencia neznáma): akútne zlyhanie pečene a cholestáza (obe potenciálne fatálne), toxická hepatitída, cytolytická hepatitída a zmiešaná cytolytická/cholestatická hepatitída.

#### Rabdomyolýza

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

#### Poruchy činnosti štítnej žľazy

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

#### Reakcia vzplanutia tumoru a syndróm z rozpadu nádoru

V štúdií MCL-002 malo približne 10 % pacientov liečených lenalidomidom TFR (tumour flare reaction)

v porovnaní s 0 % v kontrolnej skupine. Väčšina prípadov sa vyskytla v 1. cykle, všetky boli hodnotené ako súvisiace s liečbou a väčšina prípadov bola 1. alebo 2. stupňa. U pacientov s vysokým MIPI skóre v čase diagnózy alebo tzv. bulky disease (najmenej 1 lézia  $\geq 7$  cm v najdlhšom priemere) pred začiatkom liečby môže existovať riziko TFR. V štúdií MCL-002 bol hlásený jeden pacient s TLS (tumour lysis syndrome) 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 skupine s lenalidomidom/rituximabom u 2 pacientov s FL (1,4 %) a u žiadneho pacienta s FL v skupine s placebom/rituximabom; žiaden pacient nemal udalosť 3. alebo 4. stupňa. V štúdií NHL-008 sa TLS objavilo u 1 pacienta s FL (0,6 %). Táto jediná udalosť bola hodnotená ako závažná, 3. stupeň nežiaducej reakcie. V štúdií NHL-007 nemusel žiaden pacient prerušiť terapiu lenalidomidom/rituximabom z dôvodu TFR alebo TLS.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistujú žiadne špecifické skúsenosti s liečbou predávkovania lenalidomidom u pacientov, aj keď v štúdiách na určenie dávky boli niektorí pacienti vystavení až 150 mg lenalidomidu a v štúdiách s jednorazovou dávkou boli niektorí pacienti vystavení až 400 mg. Toxicita obmedzujúca dávku v týchto štúdiách bola zásadne 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 ligázového komplexu. E3 ubiquitín ligázový komplex ďalej zahŕňa proteín viažuci poškodenú deoxyribonukleovú kyselinu 1 (DNA damage-binding protein 1, DDB1), cullín 4 (CUL4) a regulátor cullínov 1 (Roc1). V hematopoetických bunkách lenalidomid viažuci sa na cereblon aktivuje substrátové proteíny Aiolos a Ikaros, lymfoidné transkripčné faktory, a to vedie k ich ubikvitinácii a následnej degradácii, dôsledkom čoho sú priame cytotoxické a imunomodulačné účinky.

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

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

Mechanizmus účinku lenalidomidu zahŕňa aj dodatočné aktivity ako antiangiogenetické a proerytropoetické vlastnosti. Lenalidomid inhibuje angiogézu blokovaním migrácie a adhézie endotelových buniek a tvorbu mikrociev, zvyšuje produkciu fetálneho hemoglobínu v CD34+ hematopoetických kmeňových bunkách a inhibuje produkciu prozápalových cytokínov v monocytoch (napríklad TNF- $\alpha$  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, v jednej štúdii fázy 3 a v jednej štúdii fázy 2 myelodysplastického syndrómu a v jednej štúdii fázy 2 lymfómu z plášťových buniek a jednej štúdii fázy 3 a jednej štúdii 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 multicentrových, randomizovaných, dvojito zaslepených 2-skupinových, 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 (zvýšená 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 štúdii bolo prežívanie bez progresie (PFS) od randomizácie do dátumu progresie alebo úmrtia, podľa toho, čo nastalo skôr; v štúdii nebol stanovený ukazovateľ celkového prežívania. Celkovo bolo randomizovaných 460 pacientov: 231 pacientov na lenalidomid a 229 pacientov na placebo. Demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli v oboch skupinách vyvážené.

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

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

V oboch podskupinách pacientov s kompletnou odpoveďou a v podskupine pacientov, ktorí nedosiahli kompletnú odpoveď, bolo pozorované zvýšenie PFS.

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

**Tabuľka 7: Súhrn údajov o celkovej účinnosti**

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

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

<sup>a</sup> Medián je založený na predpovedi Kaplan-Meiera

<sup>b</sup> 95 % CI okolo mediánu

<sup>c</sup> Založené na Cox proportional hazards modeli porovnávajúc funkcie rizík spojené s liečebnými skupinami

<sup>d</sup> P-hodnota je založená na nestratifikovanom log-rank teste Kaplan-Meierovej krivky rozdielov medzi liečebnými skupinami

<sup>e</sup> Predbežný koncový ukazovateľ (PFS2). Lenalidomid, ktorí dostávali pacienti v skupine s placebom, ktorí prešli pred PD pri odslepení štúdie, sa nepovažoval za druholíniovú liečbu

<sup>f</sup> Medián sledovania všetkých prežívajúcich účastníkov po ASCT

**Uzávierky údajov:** 17. Dec 2009 a 1. Feb 2016

#### *IFM 2005-02*

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

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

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

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

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

Aktualizované PSF s uzávierkou 1. februára 2016 (96,7-mesačné sledovanie) aj naďalej zobrazuje prednosť 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 skupine s lenalidomidom v porovnaní s 23,8 mesiacmi (95 % CI 21,2, 27,3) v skupine 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 skupine s lenalidomidom v porovnaní s 58,4 mesiacmi (95 % CI 51,1; 65,0) v skupine 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 skupine s lenalidomidom v porovnaní s 88,1 mesiacmi (95 % CI 80,7, 108,4) v skupine s placebom.

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

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

Pacienti v skupine s lenalidomidom, bortezomibom a dexametazónom (RVd) dostávali lenalidomid 25 mg/deň perorálne v dňoch 1 – 14, bortezomid intravenózne 1,3 mg/m<sup>2</sup> v dňoch 1, 4, 8 a 11 a dexametazón 20 mg/deň perorálne v dňoch 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 a 12 počas opakovaných 21-dňových cyklov, až počas ôsmich 21-dňových cyklov (24 týždňov). Pacienti v skupine s lenalidomidom a dexametazónom (Rd) dostávali lenalidomid 25 mg/deň perorálne v dňoch 1 – 21 a dexametazón 40 mg/deň perorálne v dňoch 1, 8, 15 a 22 počas opakovaných 28-dňových cyklov, až počas šiestich 28-dňových cyklov (24 týždňov). Pacienti v oboch skupinách 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 koncový 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 boli v oboch skupinách 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 skupine RVd oproti 29,9 mesiacov (95 % CI 25,6; 38,2) v skupine Rd. Prínos sa pozoroval bez ohľadu na spôsobilosť pre transplantáciu kmeňových buniek.

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

**Tabuľka 8. Súhrn údajov o celkovej účinnosti**

	Úvodná liečba	
	RVd (3-týždňové cykly × 8) (n = 263)	Rd (4-týždňové cykly × 6) (n = 260)
<b>PFS hodnotené pomocou IRAC (mesiace)</b>		
Medián <sup>a</sup> času PFS, mesiace (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>41,7</b> (33,1; 51,5)	<b>29,7</b> (24,2; 37,8)



HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; hodnota p <sup>d</sup>	<b>0,76</b> (0,62; 0,94); 0,010	
<b>Celkové prežívanie (mesiace)</b>		
Medián <sup>a</sup> času OS, mesiace (95 % CI) <sup>b</sup>	<b>89,1</b> (76,1; NE)	<b>67,2</b> (58,4; 90,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; hodnota p <sup>d</sup>	<b>0,72</b> (0,56; 0,94); 0,013	
<b>Odpoveď – n (%)</b>		
Celková odpoveď: CR, VGPR alebo PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
<b>Sledovanie (mesiace)</b>		
Medián <sup>e</sup> (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.

<sup>a</sup> Medián je založený na odhade podľa Kaplan-Meiera

<sup>b</sup> Dvojstranný 95 % CI okolo mediánu času

<sup>c</sup> Založené na nestratifikovanom Cox proportional hazards modeli porovnávajú funkcie rizík spojené s liečebnými skupinami (RVd:Rd)

<sup>d</sup> Hodnota p je založená na nestratifikovanom log-rank teste

<sup>e</sup> Medián sledovania sa kalkuloval od dátumu randomizácie

Dátum uzávierky údajov = 1. Dec 2016

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

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

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

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

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v klinickej štúdii bolo prežívanie bez progresie (PFS). Celkovo 1 623 pacientov bolo zaradených do štúdie, s 535 pacientmi randomizovanými do skupiny Rd, 541 pacientmi randomizovanými do skupiny Rd18 a 547 pacientov bolo randomizovaných do skupiny MPT. Demografické údaje a východisková charakteristika súvisiaca s chorobou pacientov boli dobre vyvážené vo všetkých 3 skupinách. Všeobecne platí, že účastníci štúdie mali pokročilé štádium ochorenia: z celkovej populácie v štúdii malo 41 % ISS štádium III, 9 % malo ťažkú renálnu insuficienciu (klírens kreatinínu [CLcr]  $< 30$  ml/min). Stredný vek bol 73 v 3 skupinách.

V aktualizovanej analýze PFS, PFS2 a OS s uzávierkou pre údaje 3. marca 2014, kde bol medián

sledovania všetkých prežívajúcich jedincov 45,5 mesiacov, sú výsledky štúdie uvedené v tabuľke 9:

**Tabuľka 9. Súhrn údajov o celkovej účinnosti**

	<b>Rd (n = 535)</b>	<b>Rd18 (n = 541)</b>	<b>MPT (n = 547)</b>
<b>PFS hodnotené skúšajúcim – (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> PFS, mesiace (95 % CI) <sup>b</sup>	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-hodnota <sup>d</sup>			
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		
<b>PFS2<sup>e</sup> – (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> PFS2, mesiace (95 % CI) <sup>b</sup>	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-hodnota <sup>d</sup>			
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		
<b>Celkové prežívanie (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> OS, mesiace (95 % CI) <sup>b</sup>	58,9 (56,0, NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95 % CI] <sup>c</sup> ; p-hodnota <sup>d</sup>			
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		
<b>Sledovanie (mesiace)</b>			
Medián <sup>f</sup> (min, max): všetci pacienti	40,8 (0,0, 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
<b>Odpoveď na liečbu<sup>g</sup> myelómu n (%)</b>			
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)
<b>Trvanie odpovede – (mesiace)<sup>h</sup></b>			
Medián <sup>a</sup> (95 % CI) <sup>b</sup>	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 = nízkodávkovaný dexametazón; HR = miera rizika; IMWG = International Myeloma Working Group; IRAC = Independent Response Adjudication Committee; M = melfalán; max = maximum; min = minimum; NE = nestanoviteľné; OS = celkové prežívanie; P = prednizón; PFS = prežívanie bez progresie; PR = čiastočná odpoveď; R = lenalidomid; Rd = Rd podávané po zdokumentovanú progresiu ochorenia; Rd18 = Rd podávané 18 cyklov; SE = štandardná chyba; T = talidomid; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď; vs = versus

<sup>a</sup> Medián je založený na predpovedi Kaplan-Meiera

<sup>b</sup> 95 % CI okolo mediánu

<sup>c</sup> Založené na Cox proportional hazards modeli porovnávajúc funkcie rizik spojené s liečebnými skupinami.

<sup>d</sup> p-hodnota je založená na nestratifikovanom log-rank teste Kaplan-Meierovej krivky rozdielov medzi liečebnými skupinami.

<sup>e</sup> Predbežný koncový ukazovateľ (PFS2)

<sup>f</sup> Medián je jednorozmerná štatistika bez úpravy pre cenzurovanie.

<sup>g</sup> Najlepší odhad posudzovanej odpovede počas liečebnej fázy klinického skúšania (pre definíciu každej kategórie odpovede, dátum uzávierky pre údaje = 24. Máj 2013).

<sup>h</sup> uzávierka údajov 24. Máj 2013

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

Bezpečnosť a účinnosť lenalidomidu bola hodnotená vo fáze 3 multicentrovej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, 3-skupinovej štúdie (MM-015) u pacientov, ktorí mali 65 rokov alebo boli starší a mali

hodnotu kreatinínu v sére < 2,5 mg/dl. Štúdia porovnávala lenalidomid v kombinácii s melfalánom a prednizónom(MPR) s udržiavacou liečbou lenalidomidom alebo bez nej do progresie ochorenia s melfalánom a prednizónom počas maximálne 9 cyklov. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 do jednej z 3 liečebných skupín. Pacienti boli randomizovaní podľa veku ( $\leq 75$  vs  $> 75$  rokov) a štádia ochorenia (ISS;štádiá I a II vs štádium III).

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

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

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**

	<b>MPR+R (n = 152)</b>	<b>MPR+p (n = 153)</b>	<b>MPp +p (n = 154)</b>
<b>PFS hodnotený skúšajúcim – (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> 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		
<b>PFS2 – (mesiace)<sup>□</sup></b>			
Medián <sup>a</sup> 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		
<b>Celkové prežívanie (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> 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		
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)
<b>Odpoveď na liečbu myelómu hodnotená skúšajúcim n (%)</b>			
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)
Odpoveď nehodnotiteľná (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
<b>Trvanie odpovede hodnotené skúšajúcim (CR+PR) (mesiace)</b>			
Medián <sup>a</sup> (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 = parciálna odpoveď; R = lenalidomid; SD = stabilné ochorenie; VGPR = veľmi dobrá čiastočná odpoveď

<sup>a</sup> Medián je založený na predpovedi Kaplan-Meiera

<sup>□</sup> PFS2 (predbežný koncový ukazovateľ) bol definovaný pre všetkých pacientov (ITT) ako čas od randomizácie do začiatku 3. línieantimyelómovej liečby (AMT) alebo úmrtia všetkých randomizovaných pacientov

### *Podporné štúdie novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu*

Otvorené, randomizované, multicentrové klinické skúšanie fázy 3 (ECOG E4A03) bolo uskutočnené u 445 pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom; 222 pacientov bolo randomizovaných do skupiny lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón a 223 pacientov bolo randomizovaných do skupiny lenalidomid/štandardne dávkovaný dexametazón. Pacienti randomizovaní do skupiny 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, prvé štyri liečebné cykly. Pacienti randomizovaní do skupiny 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 skupine lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón 20 pacientov (9,1 %) malo aspoň jedno prerušenie liečby v porovnaní so 65 pacientmi (29,3 %) v skupine lenalidomid/štandardne dávkovaný dexametazón.

V post-hoc analýze bola pozorovaná nižšia mortalita v skupine lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón 6,8 % (15/220) v porovnaní so skupinou 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 multicentrových, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných, štúdiách fázy 3 (MM-009 a MM-010). Štúdie boli vykonávané u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí v minulosti už podstúpili inú liečbu. V štúdiách boli pacienti 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 laboratórných nálezov.

Primárnym cieľom 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 a 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 vlastnosti týkajúce sa choroby medzi skupinami len/dex a placebo/dex porovnateľné. Obe skupiny pacientov predstavovali vekový medián 63 rokov, s porovnateľným pomerom mužov k ženám. Stav podľa kritérií ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), ako aj počet a druh predchádzajúcich terapií, bol medzi oboma skupinami porovnateľný.

Predbežná analýza oboch štúdií preukázala, že pre primárne kritérium účinnosti, čas do progresie ochorenia TTP (medián sledovania 98,0 týždňov), bol len/dex štatisticky významne lepší ( $p < 0,00001$ ) ako samotným dexametazónom. Pomer kompletnej odpovede a celkovej odpovede bol v oboch štúdiách v skupine len/dex tiež významne 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.

Vykonala 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 prežívania 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 skupine len/dex zostali v oboch štúdiách významne vyššie ako v skupine placebo/dex. 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 významne lepšie prežitie 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)**

Koncový ukazovateľ	len/dex (n = 353)	placebo/dex (n = 351)	
<b>Čas do udalosti</b>			<b>HR [95 % CI], p-hodnota<sup>a</sup></b>
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], $p < 0,001$
Obdobie 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 prežitie Medián [95 % CI], týždne	164,3 [145,1; 192,6]	136,4 [113,1; 161,7]	0,833 [0,687; 1,009] $p = 0,045$
1-ročné celkové prežitie	82 %	75 %	
<b>Miera odpovede</b>			<b>Pomer pravdepodobnosti [95 % CI], p-hodnota<sup>b</sup></b>
Celková odpoveď [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], $p < 0,001$

Kompletná odpoveď [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001
--------------------------	-----------	----------	-------------------------------

<sup>a</sup> Dvojstranný (two-tailed) log rank test porovnávajúci krivky prežívania medzi liečenými skupinami

<sup>b</sup> Dvojstranný (two-tailed) chi-kvadrát test korigovaný pre spojitost

### Myelodysplastický syndróm

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

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

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

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

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

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

<sup>†</sup> Pacienti liečení lenalidomidom v dávke 10 mg počas 21 dní z 28-dňových cyklov

<sup>††</sup> Pacienti liečení lenalidomidom v dávke 5 mg počas 28 dní z 28-dňových cyklov

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

<sup>#</sup> Súvisiaca so zvýšením Hgb o ≥ 1 g/dl

<sup>∞</sup> Nedosiahnutý (t. j. medián sa nedosiahol)

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

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

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

V štúdiu MDS-003 veľký podiel pacientov s myelodysplastickým syndrómom dosiahol nezávislosť od transfúzie (> 182 dní) pri dávke 10 mg lenalidomidu (58,1 %). Medián času do nezávislosti od transfúzie bol 4,1 týždňov. Medián trvania nezávislosti od transfúzie bol 114,4 týždňov. Medián zvýšenia hemoglobínu (Hgb) bol 5,6 g/dl. Veľké a malé cytogenetické odpovede sa pozorovali u 40,9 % a 30,7 % pacientov, v uvedenom poradí.

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

#### Lymfóm z plášťových buniek

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

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

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

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

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v štúdiu MCL-002 bolo prežívanie bez progresie (*progression free survival*, PFS).

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

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

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

CI = interval spoľahlivosti; CRR = miera kompletnej odpovede; CR = kompletná odpoveď; CRu = nepotvrdená kompletná odpoveď; DMC = Výbor pre monitorovanie dát (Data Monitoring Committee); ITT = intent-to-treat; HR = miera rizika; KM = Kaplan-Meier; MIPI = medzinárodný prognostický index pre lymfóm z plášťových buniek (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index); NA = nestanoviteľné; ORR = miera celkovej odpovede; PD = progresia ochorenia; PFS = prežívanie bez progresie; PR = parciálna odpoveď; SCT = transplantácia kmeňových buniek; SD = stabilné ochorenie; SE = štandardná chyba.

<sup>a</sup> Medián bol založený na KM analýze.

<sup>b</sup> Rozsah bol vypočítaný ako 95 % CIs z mediánu doby prežitia.

<sup>c</sup> Priemer a medián sú jednorozmerné štatistické údaje bez úpravy pre cenzurovanie.

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

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

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

### Folikulárny lymfóm

#### AUGMENT – CC-5013-NHL-007

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

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



Lenalidomid sa podával perorálne jedenkrát denne 20 mg po dobu prvých 21 dní opakovaného 28-dňového cyklu v priebehu 12 cyklov alebo do neprijateľnej toxicity. Dávka rituximabu bola 375 mg/m<sup>2</sup> 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: miera 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 MZL 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 14: Súhrn údajov o účinnosti u pacientov s folikulárnym lymfómom – štúdia CC-5013-NHL-007**

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

Medián dĺžky trvania sledovania (min., max.) (mesiace)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)
---	----------------------	----------------------

<sup>a</sup> Medián je založený na analýze Kaplan-Meiera

<sup>b</sup> Pomer rizika a jeho interval spoľahlivosti boli odvodené od nestratifikovaného Cox proportional hazard modelu

<sup>c</sup> p-hodnota z log-rank testu

<sup>d</sup> Sekundárne a výskumné ciele nie sú  $\alpha$ -kontrolované

<sup>e</sup> Pri mediáne sledovania 66,14 mesiacov bolo v skupine R<sup>2</sup> 19 úmrtí a v kontrolnej skupine 38 úmrtí

<sup>f</sup> Exaktný interval spoľahlivosti pre binomálnu distribúciu

### Folikulárny lymfóm u pacientov refraktérnych na rituximab

#### MAGNIFY – CC-5013-NHL-008

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

V priebehu indukčného obdobia liečby bol lenalidomid 20 mg podávaný 1. – 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov po dobu 12 cyklov alebo do neprijateľnej toxicity alebo do odvolania súhlasu alebo progresie ochorenia. Dávka rituximabu bola 375 mg/m<sup>2</sup> 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 pacientovej ploche 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 koncový ukazovateľ s využitím modifikácie z roku 1999 Medzinárodnej pracovnej skupiny kritérií odpovede (*International Working Group Response Criteria*, IWGRC). Druhotným cieľom bolo zhodnotiť ostatné parametre účinnosti ako DoR.

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

	Všetci pacienti			Pacienti s FL		
	Celkom n = 187 <sup>a</sup>	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)
<b>Počet osôb s odpoveďou</b>	<b>n = 127</b>	<b>n = 45</b>	<b>n = 82</b>	<b>n = 104</b>	<b>n = 35</b>	<b>n = 69</b>
<b>% osôb s DoR<sup>b</sup> ≥ 6 mesiacov (95 % CI)<sup>c</sup></b>	<b>93,0 (85,1; 96,8)</b>	<b>90,4 (73,0; 96,8)</b>	<b>94,5 (83,9; 98,2)</b>	<b>94,3 (85,5; 97,9)</b>	<b>96,0 (74,8; 99,4)</b>	<b>93,5 (81,0; 97,9)</b>
<b>% osôb s DoR<sup>b</sup> ≥ 12 mesiacov (95 % CI)<sup>c</sup></b>	<b>79,1 (67,4; 87,0)</b>	<b>73,3 (51,2; 86,6)</b>	<b>82,4 (67,5; 90,9)</b>	<b>79,5 (65,5; 88,3)</b>	<b>73,9 (43,0; 89,8)</b>	<b>81,7 (64,8; 91,0)</b>

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

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

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

<sup>c</sup> 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 udelila špecifickú produktovú výnimku pre lieky obsahujúce lenalidomid, ktorá platí vo všetkých podskupinách pediatickej populácie so zrelými novotvarmi z B-buniek (informácie o použití v pediatickej 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 0,1 N 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 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 vysokokalorickým jedlom s vysokým obsahom tukov u zdravých dobrovoľníkov znižuje mieru absorpcie, čo má za následok zníženie plochy pod krivkou závislosti koncentrácie a času (AUC) približne o 20 % a zníženie  $C_{max}$  v plazme o 50 %. V hlavných registračných štúdiách s mnohopočetným myelómom a myelodysplastickým syndrómom, v ktorých sa stanovila bezpečnosť a účinnosť lenalidomidu, bol však liek podávaný bez ohľadu na príjem jedla. A tak sa môže lenalidomid podávať s jedlom alebo bez jedla.

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

### Distribúcia

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

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

### Biotransformácia a eliminácia

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

Štúdie uskutočnené *in vitro* naznačujú, že lenalidomid nie je substrátom pre proteín rezistencie karcinómu prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP) u ľudí, transportérov 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 (OATP1B1), transportérov OCT1 a OCT2 pre organické katióny (organic cation transporter, OCT), efluxnej pumpy MATE1 z rodiny MATE (multidrug and toxin extrusion protein, MATE) a nových transportérov OCTN1 a OCTN2 pre organické katióny.

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

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

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

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

#### Staršie osoby

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

#### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lenalidomidu sa skúmala u osôb s poruchou funkcie obličiek z dôvodu iných ako malígnych ochorení. V tejto štúdii sa na klasifikáciu poruchy funkcie obličiek použili dve metódy: klírens kreatinínu v moči meraný počas 24 hodín a klírens kreatinínu stanovený pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Výsledky naznačujú, že so znížením funkcie obličiek (< 50 ml/min) úmerne klesá celkový klírens lenalidomidu, čo má za následok zvýšenie AUC. AUC sa zvýšilo približne 2,5-, 4- a 5-násobne u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, s ťažkou poruchou funkcie obličiek a s terminálnym štádiom obličkového ochorenia, v uvedenom poradí, v porovnaní so skupinou zahrňujúcou osoby s normálnou funkciou obličiek a osoby s miernou poruchou funkcie obličiek. 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  $C_{max}$  je u zdravých jedincov a pacientov s poruchou funkcie obličiek podobná. Približne 30 % liečiva v tele sa vylúčilo počas jednej 4-hodinovej dialýzy. Odporúčaná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek je opísaná v časti 4.2.

#### Porucha funkcie pečene

Populačné farmakokinetické analýzy zahŕňali pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (n = 16, celkový bilirubín > 1 až ≤ 1,5 x 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, MDS alebo MCL) nemajú klinicky významný účinok na klírens lenalidomidu u dospelých pacientov.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdia embryofetálneho vývoja sa vykonala na opiciach, ktorým sa podával lenalidomid v dávkach od 0,5 až do 4 mg/kg/deň. Pozorovania tejto štúdie naznačujú, že lenalidomid spôsobil externé malformácie, vrátane nepriechodnosti anusu a malformácie horných a dolných končatín (skrivená, skrútená, deformovaná, zle otočená a/alebo chýbajúca časť končatiny, oligodaktýlia a/alebo polydaktýlia) 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 bezfarebné tkanivo nad atrioventrikulárnou chlopňou, malý žľezník, deformovaná bránica).

Lenalidomid môže mať akútny toxický účinok; minimálna smrteľná dávka po perorálnom podaní bola u hlodavcov > 2 000 mg/kg/deň. Opakované perorálne podanie dávky 75, 150 a 300 mg/kg/deň potkanom po dobu až 26 týždňov spôsobilo v prípade všetkých 3 dávok a najvýraznejšie u samíc, zvrtné, s liečbou súvisiace zvýšenie mineralizácie v obličkovej panvičke. Za hodnotu dávky bez pozorovaného nežiaduceho 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 porovnání AUC.

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

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

laktóza  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý

#### Obal kapsuly

Lignaron 2,5 mg tvrdé kapsuly  
brilantná modrá FCF (E133)  
erytrozín (E127)  
červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
želatína  
čistená voda

Lignaron 5 mg tvrdé kapsuly  
brilantná modrá FCF (E133)  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
želatína  
čistená voda

Lignaron 7,5 mg tvrdé kapsuly  
brilantná modrá FCF (E133)  
erytrozín (E127)  
červený oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
želatína  
čistená voda

Lignaron 10 mg tvrdé kapsuly  
čierny oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
želatína  
čistená voda

Lignaron 15 mg tvrdé kapsuly  
čierny oxid železitý (E172)  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
želatína  
čistená voda

Lignaron 20 mg tvrdé kapsuly  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)  
čierny oxid železitý (E172)  
oxid titaničitý (E171)  
želatína  
čistená voda

Lignaron 25 mg tvrdé kapsuly  
oxid titaničitý (E171)  
želatína  
čistená voda

Potlačový atrament  
šlak  
propylénglykol (E1520)  
čierny oxid železitý (E172)

hydroxid draselný

## **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**

Papierová škatuľka obsahujúca polyvinylchlorid (PVC)/polychlórtrifluóretylén (PCTFE)/hliníkové blistre. Každý blister obsahuje 7 kapsúl.

Veľkosť balenia: 7 alebo 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 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 zaobchádzaní s blisterom alebo kapsulou používať jednorazové rukavice. Následne sa rukavice opatrne odstránia, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidujú sa v súlade s národnými požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že môžu byť tehotné, nesmú s blisterom alebo s kapsulou zaobchádzať (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**

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út. 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Lignaron 2,5 mg tvrdé kapsuly: 59/0010/22-S  
Lignaron 5 mg tvrdé kapsuly: 59/0011/22-S  
Lignaron 7,5 mg tvrdé kapsuly: 59/0012/22-S  
Lignaron 10 mg tvrdé kapsuly: 59/0013/22-S  
Lignaron 15 mg tvrdé kapsuly: 59/0014/22-S

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05845-Z1B, 2024/01523-Z1A a 2024/02300-Z1A

Lignaron 20 mg tvrdé kapsuly: 59/0015/22-S

Lignaron 25 mg tvrdé kapsuly: 59/0016/22-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13.februára 2022

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2024