

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lenalidomid Sandoz 5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Sandoz 10 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Sandoz 15 mg tvrdé tobolky
Lenalidomid Sandoz 25 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidum 5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 66,4 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 132,9 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidum 15 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 199,3 mg laktosy.

Jedna tvrdá tobolka obsahuje lenalidomidum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 332,2 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

5mg tvrdé tobolky:

Neprůhledné bílé tělo a neprůhledné bílé víčko, o délce přibližně 18,0 mm, označená "L9NL" a "5".

10mg tvrdé tobolky:

Neprůhledné žluté tělo a neprůhledné zelené až světle zelené víčko, o délce přibližně 21,7 mm, označená "L9NL" a "10".

15mg tvrdé tobolky:

Neprůhledné bílé tělo a neprůhledné modré až světle modré víčko, o délce přibližně 21,7 mm, označená "L9NL" a "15".

25mg tvrdé tobolky:

Neprůhledné bílé tělo a neprůhledné bílé víčko, o délce přibližně 21,7 mm, označená "L9NL" a "25".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mnohočetný myelom

Lenalidomid Sandoz je v monoterapii indikován k udržovací léčbě dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk.

Lenalidomid Sandoz je v kombinované terapii s dexamethasonem, nebo bortezomibem a dexamethasonem, nebo s melfalanem a prednisonem (viz bod 4.2) indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci.

Lenalidomid Sandoz je v kombinaci s dexamethasonem indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň jednu předchozí terapii.

Myelodysplastické syndromy

Lenalidomid Sandoz je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s anémií závislou na transfuzi, která vznikla v důsledku myelodysplastických syndromů s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně, spojených s cytogenetickou abnormalitou izolované delece 5q v případech, kdy jsou ostatní léčebné možnosti nedostatečné nebo neadekvátní.

Lymfom z plášťových buněk

Lenalidomid Sandoz je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk (viz body 4.4 a 5.1).

Folikulární lymfom

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Lenalidomid Sandoz má být vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s onkologickou léčbou.

Pro všechny indikace popsané níže:

- Dávku je třeba upravovat na základě klinických a laboratorních nálezů (viz bod 4.4)
- Ke zvládnutí trombocytopenie 3. nebo 4. stupně, neutropenie nebo jiné toxicity 3. nebo 4. stupně vyhodnocené jako související s lenalidomidem se v průběhu léčby a při znovuzahájení léčby doporučuje úprava dávkování.
- V případě neutropenie má být při léčbě pacienta zvaženo použití růstových faktorů.
- Pokud od vynechání dávky uplynulo méně než 12 hodin, pacient může vynechanou dávku užít. Pokud od vynechání dávky v plánovaném čase uplynulo více než 12 hodin, pacient nesmí užít vynechanou dávku, ale vezme si další dávku v plánovaný čas následujícího dne.

- Pokud je třeba použít dávku 2,5 mg nebo 7,5 mg, musí se použít přípravek jiného držitele rozhodnutí o registraci.

Dávkování

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom (NDMM)

Lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progrese onemocnění u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci.

Léčba lenalidomidem nesmí začít, pokud je absolutní počet neutrofilů (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů je $< 50 \times 10^9/l$.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů. Doporučená dávka dexamethasonu je 40 mg perorálně jednou denně 1., 8., 15. a 22. den opakovaných 28denních cyklů. Pacienti mohou v terapii lenalidomidem a dexamethasonem pokračovat až do progrese onemocnění nebo intolerance.

- *Kroky při snižování dávky*

	Lenalidomid ^a	Dexamethason ^a
Zahajovací dávka	25 mg	40 mg
Dávková hladina -1	20 mg	20 mg
Dávková hladina -2	15 mg	12 mg
Dávková hladina -3	10 mg	8 mg
Dávková hladina -4	5 mg	4 mg
Dávková hladina -5	2,5 mg	Neuplatňuje se

^a Snižování dávky může u obou přípravků probíhat nezávisle na sobě

- *Trombocytopenie*

Pokud počet trombocytů	Doporučená léčba
klesne na $< 25 \times 10^9/l$	Po zbytek cyklu se léčba lenalidomidem zastaví ^a
se vrátí na $\geq 50 \times 10^9/l$	Při obnově podávání v dalším cyklu se dávkování sníží o jednu dávkovou hladinu

^a Pokud po 15. dni cyklu nastane toxicita limitující dávku, podávání lenalidomidu se přeruší minimálně po zbytek stávajícího 28denního cyklu.

- *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
poprvé klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
se vrátí na $\geq 1 \times 10^9/l$, pokud je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračování léčby lenalidomidem na zahajovací dávce jednou denně
se vrátí na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud se pozorují na dávce závislé toxicity s výjimkou neutropenie	Pokračování léčby lenalidomidem na dávkové hladině -1 jednou denně
při každém následném poklesu na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
se vrátí na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem na nejbližší nižší dávkové hladině jednou denně.

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

V případě hematologické toxicity může být dávka lenalidomidu znovu nastavena na nejbližší vyšší dávkovou hladinu (až na počáteční dávku), pokud došlo ke zlepšení funkce kostní dřeně (žádná hematologická toxicita po dobu alespoň 2 po sobě následujících cyklů: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ s počtem trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ na začátku nového cyklu).

Lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem následovaný lenalidomidem a dexamethasonem až do progrese onemocnění u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci.

Iniciální léčba: lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Podávání lenalidomidu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem se nesmí zahájit, pokud je absolutní počet neutrofilů (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo je počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$.

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1. až 14. den každého 21denního cyklu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem. Bortezomib se podává subkutánní injekcí (v dávce $1,3 \text{ mg/m}^2$ plochy tělesného povrchu) dvakrát týdně 1., 4., 8 a 11. den každého 21denního cyklu. Další informace ohledně dávky, rozpisu podávání a úpravy dávek léčivých přípravků podávaných s lenalidomidem viz bod 5.1 a příslušný souhrn údajů o přípravku (SmPC).

Doporučuje se až osm 21denních léčebných cyklů (24 týdnů iniciální léčby).

Pokračovací léčba: lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progrese

Pokračujte podáváním 25 mg lenalidomidu perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů v kombinaci s dexamethasonem. Léčba má pokračovat až do progrese onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

- Kroky při snižování dávky*

	Lenalidomid
Počáteční dávka	25 mg
Dávková hladina -1	20 mg
Dávková hladina -2	15 mg
Dávková hladina -3	10 mg
Dávková hladina -4	5 mg
Dávková hladina -5	2,5 mg

^a Snižování dávky lze provádět u všech přípravků nezávisle na sobě

- Trombocytopenie*

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
klesne na $< 30 \times 10^9/l$ vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem při dávkové hladině -1 jednou denně
při každém následném poklesu na $< 30 \times 10^9/l$ vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem při nejbližší nižší dávkové hladině jednou denně

- Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
-----------	--------------------------------

nejprve klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ vrátí se na $\geq 1 \times 10^9/l$, přičemž je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem počáteční dávkou jednou denně
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, přičemž jsou pozorovány jiné na dávce závislé hematologické toxicity než neutropenie	Pokračování léčby lenalidomidem při dávkové hladině -1 jednou denně
při každém následném poklesu na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem při nejbližší nižší dávkové hladině jednou denně.

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkové hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) a udrzte dávkovou hladinu lenalidomidu.

Lenalidomid v kombinaci s melfalanem a prednisonem s následnou udržovací terapií lenalidomidem u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci.

Léčbu lenalidomidem se nesmí zahájit, pokud je $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů je $< 75 \times 10^9/l$.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg jednou denně perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů po dobu až 9 cyklů, melfalanu 0,18 mg/kg perorálně 1. až 4. den opakovaných 28denních cyklů, prednisonu 2 mg/kg perorálně 1. až 4. den opakovaných 28denních cyklů. Pacienti, kteří dokončí 9 cyklů nebo nejsou schopni dokončit kombinovanou terapii kvůli intoleranci, jsou léčeni lenalidomidem v monoterapii následovně: 10 mg jednou denně perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů až do progresu onemocnění.

• *Kroky při snižování dávky*

	Lenalidomid	Melfalan	Prednison
Zahajovací dávka	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Dávková hladina -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Dávková hladina -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Dávková hladina -3	2,5 mg	Neuplatňuje se	0,25 mg/kg

^a Pokud je neutropenie při jakékoli dávkové hladině jedinou toxicitou, přidejte faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) a udrzte dávkovou hladinu lenalidomidu.

• *Trombocytopenie*

Pokud počet trombocytů	Doporučená léčba
poprvé klesne na $< 25 \times 10^9/l$ se vrátí na $\geq 25 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem a melfalanem na dávkové hladině -1
při každém následném poklesu pod $30 \times 10^9/l$ se vrátí na $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem na nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -2 nebo -3) jednou denně.

• *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
poprvé poklesne na $< 0,5 \times 10^9/l^a$	Přerušení léčby lenalidomidem

se vrátí na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Pokračování léčby lenalidomidem na zahajovací dávce jednou denně
se vrátí na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud se pozorují na dávce závislé toxicity s výjimkou neutropenie	Pokračování léčby lenalidomidem na dávkové hladině -1 jednou denně
při každém následném poklesu na $< 0,5 \times 10^9/l$ se vrátí na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem na nejbližší nižší dávkové hladině jednou denně.

^aPokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkové hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) a udržte dávkovou hladinu lenalidomidu.

Udržovací léčba lenalidomidem u pacientů, kteří podstoupili autologní transplantaci kmenových buněk (autologous stem cell transplantation – ASCT)

Podávání udržovací dávky lenalidomidu se má zahájit až po patřičné stabilizaci hematologických parametrů po ASCT u pacientů bez průkazné progresse. Léčba lenalidomidem nesmí začít, pokud je absolutní počet neutrofilů (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$, a/nebo počet trombocytů je $< 75 \times 10^9/l$.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg perorálně jednou denně kontinuálně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů) podávaná až do progresse onemocnění nebo intolerance. Po 3 cyklech podávání udržovací dávky lenalidomidu může být dávka, pokud je tolerována, zvýšena na 15 mg perorálně jednou denně.

• *Kroky při snižování dávky*

	Počáteční dávka (10 mg)	Pokud je dávka zvýšena (15 mg) ^a
Dávková hladina -1	5 mg	10 mg
Dávková hladina -2	5 mg (v 1. až 21. den každých 28 dní)	5 mg
Dávková hladina -3	Neuplatňuje se	5 mg (v 1. až 21. den každých 28 dní)
	Nepodávejte dávku nižší než 5 mg (v 1. až 21. den každých 28 dní)	

^a Po 3 cyklech podávání udržovací dávky lenalidomidu může být dávka, pokud je tolerována, zvýšena na 15 mg perorálně jednou denně.

• *Trombocytopenie*

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
klesne na $< 30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem při dávkové hladině -1 jednou denně
při každém následném poklesu na $< 30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 30 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem při nejbližší nižší dávkové hladině jednou denně

• *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem při dávkové hladině -1 jednou denně

při každém následném poklesu na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem při nejbližší nižší dávkové hladině jednou denně

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkové hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) a udrzte dávkovou hladinu lenalidomidu.

Mnohočetný myelom s alespoň jednou předchozí terapií

Léčba lenalidomidem se nesmí zahájit, pokud je $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $< 75 \times 10^9/l$ nebo, v závislosti na míře infiltrace kostní dřeně plazmatickými buňkami, počet trombocytů $< 30 \times 10^9/l$.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů. Doporučená dávka dexamethasonu je při prvních 4 cyklech léčby 40 mg perorálně jednou denně 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. den každého 28denního cyklu a poté se užívá 40 mg jednou denně 1. až 4. den každého 28denního cyklu. Předepisující lékaři mají pečlivě vyhodnotit, jaká dávka dexamethasonu se použije, přičemž mají brát v úvahu zdravotní stav a onemocnění pacienta.

• Kroky při snižování dávky

Zahajovací dávka	25 mg
Dávková hladina -1	15 mg
Dávková hladina -2	10 mg
Dávková hladina -3	5 mg

• Trombocytenie

Pokud počet trombocytů	Doporučená léčba
poprvé poklesne na $< 30 \times 10^9/l$ se vrátí na $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem na dávkové hladině -1
při každém následném poklesu pod $30 \times 10^9/l$ se vrátí na $\geq 30 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem na nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -2 nebo -3) jednou denně. Nepoužívá se dávka nižší než 5 mg jednou denně.

• Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
poprvé poklesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ se vrátí na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem na zahajovací dávce jednou denně
se vrátí na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud se pozorují na dávce závislé hematologické toxicity kromě neutropenie	Pokračování léčby lenalidomidem na dávkové hladině -1 jednou denně
při každém následném poklesu na $< 0,5 \times 10^9/l$ se vrátí na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem na nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1,-2 nebo -3) jednou denně.

Nepoužívá se dávka nižší než 5 mg jednou denně

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkové hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF) a udrzte dávkovou hladinu lenalidomidu.

Myelodysplastické syndromy (MDS)

Léčba lenalidomidem nesmí být zahájena, pokud je $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů $< 25 \times 10^9/l$.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů.

- Kroky při snižování dávky*

Počáteční dávka	10 mg jednou denně v 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -1	5 mg jednou denně v 1. až 28. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -2	2,5 mg jednou denně v 1. až 28. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -3	2,5 mg obden v 1. až 28. den každého 28denního cyklu

- Trombocytopenie*

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
klesne na $< 25 \times 10^9/l$ vrátí se na $\geq 25 \times 10^9/l - < 50 \times 10^9/l$, a to nejméně 2krát za ≥ 7 dní nebo pokud se počet trombocytů kdykoli vrátí na $\geq 50 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1, -2 nebo -3)

- *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

Pokud ANC	Doporučený postup
klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1, -2 nebo -3)

Ukončení léčby lenalidomidem

U pacientů, u kterých nebylo dosaženo alespoň mírné erytroidní odpovědi během 4 měsíců od zahájení léčby, což se projevuje poklesem potřeby transfuze o 50 % nebo u netransfundovaných zvýšením hemoglobinu o 1 g/dl, má být léčba lenalidomidem ukončena.

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů.

- *Kroky při snižování dávky*

Počáteční dávka	25 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -1	20 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -2	15 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -3	10 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -4	5 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -5	2,5 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu ¹ 5 mg obden 1. až 21. den každého 28denního cyklu

¹ – V zemích, kde je 2,5 mg tobolka dostupná.

- *Trombocytopenie*

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
klesne na $< 50 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na $\geq 60 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1)
při každém následném poklesu pod $50 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na $\geq 60 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -2, -3, -4 nebo -5). Nepodávejte nižší dávkovou hladinu než -5.

- *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

Pokud ANC	Doporučený postup
klesne na $< 1 \times 10^9/l$ po dobu minimálně 7 dní	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření

nebo klesne na $< 1 \times 10^9/l$ a je doprovázen horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5$ °C) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$

krevního obrazu nejméně každých 7 dní

vrátí se na $\geq 1 \times 10^9/l$

Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1)

při každém následném poklesu pod $1 \times 10^9/l$ nejméně po dobu 7 dní nebo klesne na $< 1 \times 10^9/l$ a je doprovázen horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5$ °C) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$

Přerušení léčby lenalidomidem

vrátí se na $\geq 1 \times 10^9/l$

Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -2, -3, -4 nebo -5). Nepodávejte nižší dávkovou hladinu než -5.

Folikulární lymfom (follicular lymphoma, FL)

Léčba lenalidomidem se nesmí zahájit, pokud je $ANC < 1 \times 10^9/l$ a/nebo pokud je počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, pakliže nejde o sekundární infiltraci kostní dřeně lymfomem.

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 20 mg perorálně jednou denně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů až po 12 cyklů léčby. Doporučená počáteční dávka rituximabu je 375 mg/m² intravenózně (i.v.) každý týden v 1. cyklu (1., 8., 15. a 22. den) a 1. den každého 28denního cyklu ve 2. až 5. cyklu.

• Kroky při snižování dávky

Počáteční dávka	20 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -1	15 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -2	10 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -3	5 mg jednou denně 1. až 21. den každého 28denního cyklu

Informace o úpravě dávky v důsledku toxicity rituximabu naleznete v odpovídajícím souhrnu údajů o přípravku.

• Trombocytopenie

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
klesne na $< 50 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1)
při každém následném poklesu pod $50 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -2, -3). Nepodávejte nižší dávkovou hladinu než -3.

• Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
klesne na $< 1,0 \times 10^9/l$ po dobu minimálně 7 dní nebo klesne na $< 1,0 \times 10^9/l$ a je doprovázen horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5$ °C) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1)

při každém následném poklesu pod $1,0 \times 10^9/l$ nejméně po dobu 7 dní nebo klesne na $< 1,0 \times 10^9/l$ a je doprovázen horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ vrátí se na $\geq 1,0 \times 10^9/l$

Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření krevního obrazu nejméně každých 7 dní

Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -2, -3).
Nepodávejte nižší dávkovou hladinu než -3.

^a Pokud je neutropenie jedinou toxicitou při jakékoliv dávkové hladině, přidejte, dle uvážení lékaře, faktor stimulující granulocytární kolonie (G-CSF)

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL) nebo Folikulární lymfom (FL)

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Všem pacientům má být podána profylaktická léčba z důvodu TLS (alopurinol, rasburikáza nebo ekvivalentní látky dle pokynů lékařského zařízení) a všichni pacienti mají být během prvního týdne prvního cyklu nebo, pokud je to klinicky indikováno, po delší dobu dobře hydratováni (perorálně). Za účelem sledování TLS se během prvního cyklu každý týden a podle klinické indikace má provést panel biochemických vyšetření.

V léčbě lenalidomidem lze pokračovat (udržovací dávkou) u pacientů s laboratorně potvrzeným TLS nebo klinickým TLS 1. stupně nebo lze, dle uvážení lékaře, snížit dávku o jednu úroveň a pokračovat v podávání lenalidomidu. Intenzivní intravenózní hydratace a odpovídající léčba podle lokálního standardu péče se mají provádět, dokud nedojde k úpravě abnormalit elektrolytů. Ke snížení hyperurikémie může být nutná léčba rasburikázou.

Hospitalizace pacienta záleží na uvážení lékaře.

U pacientů s klinickým TLS 2. až 4. stupně přerušete podávání lenalidomidu a panel biochemických vyšetření provádějte každý týden nebo podle klinické indikace. Intenzivní intravenózní hydratace a odpovídající léčba podle lokálního standardu péče se mají provádět, dokud nedojde k úpravě abnormalit elektrolytů.

Léčba rasburikázou a hospitalizace pacienta záleží na uvážení lékaře. Pokud TLS ustoupí na 0. stupeň, zahajte, dle uvážení lékaře, podávání lenalidomidu při následující nižší dávce (viz bod 4.4).

Reakce vzplanutí tumoru

V léčbě lenalidomidem lze, podle uvážení lékaře, pokračovat u pacientů s reakcí vzplanutí tumoru (tumor flare reaction, TFR) 1. nebo 2. stupně bez přerušení nebo úprav. Podle uvážení lékaře lze podávat nesteroidní antiflogistika (NSAID), kortikosteroidy s omezenou dobou působení a/nebo opioidní analgetika. U pacientů s TRF 3. nebo 4. stupně se má pozastavit léčba lenalidomidem a zahájit léčbu NSAID, kortikosteroidy a/nebo opioidními analgetiky. Pokud dosáhne $TFR \leq 1$. stupně, znovu zahajte léčbu lenalidomidem na stejné dávkové hladině po zbytek cyklu. Léčba pacientů může být vedena symptomaticky podle pokynů pro léčbu TRF 1. a 2. stupně (viz bod 4.4).

Všechny indikace

V případech jiných toxicit 3. nebo 4. stupně, u kterých se předpokládá souvislost s lenalidomidem, je nutné léčbu přerušit a po návratu toxicity na ≤ 2 . stupeň obnovit léčbu dle uvážení lékaře v nejbližší nižší dávkové hladině.

V případech kožní vyrážky 2. nebo 3. stupně je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby lenalidomidem. Lenalidomid musí být vysazen v případě angioedému, anafylaktické reakce, vyrážky 4. stupně, exfoliativní nebo bulózní vyrážky nebo v případě podezření na Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) nebo lékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a léčba nesmí být po ukončení z důvodu těchto reakcí obnovena.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Kvůli bezpečnosti se Lenalidomid Sandoz nemá používat u dětí a dospívajících od narození do méně než 18 let (viz bod 5.1).

Starší pacienti

V současnosti dostupné farmakokinetické údaje jsou popsány v bodě 5.2. Lenalidomid byl v klinických studiích podáván pacientům s mnohočetným myelomem do 91 let, pacientům s myelodysplastickými syndromy do věku 95 let a pacientům s lymfomem z plášťových buněk do věku 88 let (viz bod 5.1).

U starších pacientů je snížení funkce ledvin pravděpodobnější, proto je třeba při volbě dávky postupovat opatrně a je vhodné funkci ledvin sledovat.

- *Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci*

Pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem ve věku nad 75 let mají být před zvážením léčby důkladně vyšetřeni (viz bod 4.4).

Pro pacienty starší 75 let léčené lenalidomidem v kombinaci s dexamethasonem je počáteční dávka dexamethasonu 20 mg jednou denně 1., 8., 15. a 22. den opakovaných 28denních léčebných cyklů.

Pro pacienty starší 75 let léčené lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem není navržena žádná úprava dávky.

U pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem ve věku 75 let a starších, kterým byl podáván lenalidomid, byla vyšší incidence závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků, které vedly k ukončení léčby.

Kombinovaná léčba lenalidomidem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem byla hůře tolerována u pacientů nad 75 let ve srovnání s mladší populací. Tito pacienti ukončili léčbu častěji kvůli intoleranci (nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně a závažné nežádoucí účinky) ve srovnání s pacienty do 75 let.

- *Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou předchozí terapií*

Procento pacientů s mnohočetným myelomem ve věku 65 a starších se ve skupinách lenalidomid/dexamethason a placebo/dexamethason významně nelišilo. Nebyl zjištěn žádný celkový rozdíl v bezpečnosti a účinnosti mezi těmito pacienty a mladšími pacienty, ale vyšší predispozici u starších osob nelze vyloučit.

- *Myelodysplastické syndromy*

U pacientů s myelodysplastickými syndromy léčených lenalidomidem nebyl pozorován žádný celkový rozdíl v bezpečnosti a účinnosti mezi pacienty ve věku nad 65 let a mladšími pacienty.

- *Lymfom z plášťových buněk*

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk léčených lenalidomidem nebyl pozorován žádný celkový rozdíl v bezpečnosti a účinnosti mezi pacienty ve věku 65 let a více a pacienty ve věku do 65 let.

- *Folikulární lymfom*

U pacientů s folikulárním lymfomem léčených lenalidomidem v kombinaci s rituximabem ve věku 65 let a starších byl celkový výskyt nežádoucích účinků ve srovnání s pacienty do 65 let podobný. Mezi oběma věkovými skupinami nebyl pozorován celkový rozdíl v účinnosti.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Lenalidomid se vylučuje primárně ledvinami; pacienti s vyšším stupněm poruchy funkce ledvin mohou léčbu tolerovat hůře (viz bod 4.4). Při volbě dávky je třeba postupovat opatrně, a je doporučeno sledovat funkci ledvin.

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a mnohočetným myelomem, myelodysplastickými syndromy, lymfomem z pláštěvých buněk nebo folikulárním lymfomem není potřeba dávku upravovat. Následující úpravy dávky jsou doporučeny při zahájení léčby a v průběhu léčby pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin. Zkušenosti z klinických studií fáze 3 s terminálním stadiem onemocnění ledvin (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžadující dialýzu) neexistují.

• *Mnohočetný myelom*

Renální funkce (CLcr)	Úprava dávky
Středně těžká porucha funkce ledvin ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg jednou denně ¹
Těžká porucha funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jednou denně ² 15 mg každý druhý den
Terminální stadium onemocnění ledvin (ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně. Ve dnech dialýzy se dávka musí podat po dialýze.

¹ Dávku lze po 2 cyklech zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud pacient na léčbu nereaguje a léčbu toleruje.

² V zemích, kde je 7,5mg tobolka dostupná.

• *Myelodysplastické syndromy*

Renální funkce (CLcr)	Úprava dávky	
Středně těžká porucha funkce ledvin ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	Počáteční dávka	5 mg jednou denně (v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina -1*	2,5 mg jednou denně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina -2*	2,5 mg obden (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
Těžká porucha funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	Počáteční dávka	2,5 mg jednou denně (v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina -1*	2,5 mg obden (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)

	Dávková hladina -2*	2,5 mg dvakrát týdně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
Konečné stadium onemocnění ledvin (ESRD) (Clcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	Počáteční dávka	2,5 mg jednou denně (v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
Ve dnech, kdy je prováděna dialýza, je třeba dávku podávat až po dialýze.	Dávková hladina -1*	2,5 mg obden (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina -2*	2,5 mg dvakrát týdně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)

* Doporučené kroky při snižování dávky během léčby a jejího opětovného zahájení, k léčbě neutropenie nebo trombocytopenie 3. nebo 4. stupně nebo jiné toxicity 3. nebo 4. stupně vyhodnocené jako spojené s lenalidomidem, jak je popsáno výše.

- *Lymfom z pláštěvých buněk*

Renální funkce (CLcr)	Úprava dávky (1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
Středně těžká porucha funkce ledvin ($30 \leq \text{Clcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg jednou denně ¹
Těžká porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jednou denně ² 15 mg obden
Konečné stadium onemocnění ledvin (ESRD) (Clcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně. V den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze.

¹ Dávku lze po 2 cyklech zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud pacient na léčbu nereaguje a léčbu toleruje.

² V zemích, kde je 7,5mg tobolka dostupná.

- *Folikulární lymfom*

Renální funkce (CLcr)	Úprava dávky (1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
Středně těžká porucha funkce ledvin ($30 < \text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$)	10 mg jednou denně ^{1, 2}
Těžká porucha funkce ledvin (Clcr < 30 ml/min, nevyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně
Konečné stadium onemocnění ledvin (ESRD) (Clcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně. V den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze

¹ Dávku lze po 2 cyklech zvýšit na 15 mg jednou denně, pokud pacient léčbu toleruje.

² V případě snížení dávky za účelem zmírnění neutropenie nebo trombocytopenie 3. nebo 4. stupně nebo jiných toxicit 3. nebo 4. stupně v souvislosti s podáváním lenalidomidu, nepodávejte u pacientů s počáteční dávkou 10 mg dávky nižší než 5 mg každý druhý den nebo 2,5 mg jednou denně.

Po zahájení léčby lenalidomidem má být následující úprava dávky lenalidomidu u pacientů s poruchou funkce ledvin založena na toleranci léčby individuálního pacienta, jak je popsáno výše.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyl lenalidomid formálně studován a pro tuto skupinu neexistují specifická dávkovací doporučení.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky přípravku Lenalidomid Sandoz se mají užívat perorálně přibližně ve stejnou dobu každého dne dle rozpisu. Tobolky se nesmí otevírat, lámat ani kousat. Tobolky je třeba polykat celé, nejlépe zapít vodou. Tobolky se mohou užívat s jídlem nebo bez něho.

Pro vyjmutí tobolky z blistru se doporučuje zatlačit pouze na jedné straně, aby se minimalizovalo riziko deformace nebo rozlomení tobolky.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těhotné ženy.
- Ženy ve fertilním věku, pokud nejsou splněny všechny podmínky Programu prevence početí (PPP) (viz body 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je lenalidomid podáván v kombinaci s jinými léčivými přípravky, je nutné před zahájením léčby pročíst příslušný souhrn údajů o přípravku.

Varování před těhotenstvím

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké život ohrožující vrozené vady. Lenalidomid způsoboval u opic malformace podobné malformacím popsáným u thalidomidu (viz body 4.6 a 5.3). Pokud je lenalidomid užíván během těhotenství, teratogenní účinky lenalidomidu se u člověka očekávají.

Všechny pacientky musí splňovat podmínky Programu prevence početí (PPP), pokud není spolehlivý důkaz o tom, že u pacientky je možnost otěhotnění vyloučena.

Kritéria pro ženu, která nemůže otěhotnět

Pacientka nebo partnerka pacienta-muže je považována za schopnou otěhotnět, pokud nesplňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- věk ≥ 50 let a přirozená amenorea po dobu ≥ 1 rok (amenorea po protinádorové terapii nebo během kojení nevylučuje možnost otěhotnění pacientky)
- předčasné selhání vaječníků potvrzené specializovaným gynekologem
- předchozí oboustranná adnexektomie nebo hysterektomie
- genotyp XY, Turnerův syndrom, ageneze dělohy.

Poradenství

U žen ve fertilním věku je lenalidomid kontraindikován, pokud nejsou splněna všechna následující kritéria:

- žena si je vědoma očekávaného teratogenního rizika pro nenarozené dítě.

- žena chápe nutnost účinné antikoncepce praktikované bez přerušení nejméně po 4 týdny před začátkem léčby, po celou dobu během ní a nejméně 4 týdny po jejím ukončení.
- i když má fertilní žena amenoreu, musí používat účinnou antikoncepci.
- žena musí být schopna dodržovat účinná antikoncepční opatření.
- žena je informována a je si vědoma potenciálních následků těhotenství a nutnosti rychle informovat lékaře, pokud hrozí riziko těhotenství.
- žena chápe nutnost zahájení léčby hned po vydání lenalidomidu, kterému předchází negativní těhotenský test.
- žena chápe nutnost a je ochotna absolvovat těhotenské testy nejméně každé 4 týdny, kromě případů potvrzené sterilizace podvazem vejcovodů.
- žena potvrdí, že si je vědoma rizik a nutných bezpečnostních opatření spojených s užíváním lenalidomidu.

U mužů užívajících lenalidomid farmakokinetická data ukázala, že lenalidomid je během léčby přítomen ve spermatu v extrémně malých množstvích a u zdravých dobrovolníků je 3 dny po ukončení užívání látky ve spermatu nedetekovatelný (viz bod 5.2). Z preventivních důvodů, a s ohledem na zvláštní populace s prodlouženou dobou eliminace, např. s poruchou funkce ledvin, musí všichni muži užívající lenalidomid splňovat následující podmínky:

- být si vědomi očekávaného teratogenního rizika při pohlavním styku s těhotnou ženou nebo se ženou, která může otěhotnět.
- chápat nutnost používání kondomu, pokud mají pohlavní styk s těhotnou ženou nebo se ženou, která může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případech, kdy muž podstoupil vasektomii), během léčby a po dobu nejméně 7 dní po přerušení a/nebo ukončení léčby.
- být si vědomi, že je nutné okamžitě informovat ošetřujícího lékaře, pokud jejich partnerka otěhotní v období, kdy užívají přípravek Lenalidomid Sandoz, nebo krátce poté, co přestanou užívat přípravek Lenalidomid Sandoz, a že se doporučuje vyšetření partnerky u lékaře se specializací nebo zkušenostmi v teratologii ke zhodnocení a dalšímu doporučení.

Předepisující lékař musí u žen, které mohou otěhotnět, zajistit, že:

- Pacientka dodržuje podmínky Programu prevence početí (PPP) a potvrdila, že je schopna jim dostatečně porozumět.
- Pacientka uzná výše uvedené podmínky.

Antikoncepce

Ženy, které mohou otěhotnět, musí používat alespoň jednu účinnou metodu antikoncepce po nejméně 4 týdny před léčbou, během ní a nejméně 4 týdny po léčbě lenalidomidem, a také po dobu případného přerušení léčby, pokud se nezavážou k absolutní a trvalé pohlavní abstinenci, kterou musí každý měsíc potvrdit. Pokud pacientka nepoužívá účinnou antikoncepci, musí být odkázána ke specializovanému lékaři, který jí s výběrem antikoncepční metody poradí, aby antikoncepce mohla být nasazena.

Vhodné metody antikoncepce například jsou:

- implantát
- nitroděložní tělísko uvolňující levonorgestrel
- postupně se uvolňující depozit medroxyprogesteron-acetátu
- sterilizace podvazem vejcovodů

- pohlavní styk pouze s mužem po vasektomii; vasektomie musí být potvrzena dvěma negativními testy spermatu
- antikoncepční tablety inhibující ovulaci obsahující pouze progesteron (tj. desogestrel)

Vzhledem ke zvýšenému riziku žilní tromboembolie u pacientek s mnohočetným myelomem užívajících lenalidomid v rámci kombinované terapie, a v menší míře u pacientek s mnohočetným myelomem, s myelodysplastickými syndromy a lymfomem z plášťových buněk užívajících lenalidomid v monoterapii, se kombinovaná perorální antikoncepce nedoporučuje (viz také bod 4.5). Pokud pacientka v současnosti používá kombinovanou perorální antikoncepci, je třeba přejít na některou z účinných antikoncepčních metod uvedených výše. Riziko žilní tromboembolie trvá po dobu 4 až 6 týdnů po vysazení kombinované perorální antikoncepce. Účinnost steroidních antikoncepčních přípravků může být během současného podávání dexamethasonu snížena (viz bod 4.5).

Implantáty a nitroděložní tělíska uvolňující levonorgestrel jsou spojeny se zvýšeným rizikem infekce v době zavedení a nepravidelného vaginálního krvácení. Je třeba zvážit profylaktické podávání antibiotik, zvláště u pacientek s neutropenií.

Nitroděložní tělíska uvolňující měď se obecně nedoporučují vzhledem k potenciálnímu riziku infekce v době zavedení a nadměrné ztrátě menstruační krve, která může způsobit komplikace u pacientek trpících neutropenií nebo trombocytopenií.

Těhotenské testy

V souladu s místní praxí je třeba zajistit provádění těhotenských testů s minimální citlivostí 25 mIU/ml pod dohledem lékaře u žen, které mohou otěhotnět, jak je uvedeno níže. Tento požadavek se týká i žen ve fertilním věku, které praktikují absolutní a trvalou pohlavní abstinenci. Je ideální, aby byl ve stejný den proveden těhotenský test a lék předepsán i vydán. Vydání lenalidomidu ženám, které mohou otěhotnět, se má provést během 7 dnů od předepsání.

Před začátkem léčby

Je třeba provést těhotenský test pod lékařským dohledem při návštěvě lékaře, kdy je lenalidomid předepsán, nebo ve 3 dnech předcházejících návštěvě u předepisujícího lékaře – poté, co pacientka používá účinnou antikoncepci přinejmenším 4 týdny. Test musí potvrdit, že pacientka není při zahájení léčby lenalidomidem těhotná.

Následné kontroly a konec léčby

Těhotenský test pod lékařským dohledem musí být opakován nejméně každé 4 týdny včetně nejméně 4 týdnů po ukončení léčby, kromě případů potvrzené sterilizace podvazem vejcovodů. Tyto testy je třeba provést v den předepsání přípravku nebo během 3 dnů před návštěvou předepisujícího lékaře.

Další opatření

Pacienti musí být poučeni, aby nikdy tento léčivý přípravek nedávali jiným osobám a nepoužité tobolky vrátili na konci léčby do lékárny, za účelem bezpečné likvidace.

Pacienti nesmí darovat krev, semeno nebo sperma během léčby (včetně období přerušení podávání dávky) a nejméně 7 dní po vysazení lenalidomidu.

Zdravotničtí pracovníci a ošetřující personál musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Ženy, které jsou těhotné, nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat (viz bod 6.6).

Vzdělávací materiály, omezení týkající se preskripce a výdeje

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne lékařům edukační materiály, aby posílil varování o očekávané teratogenitě lenalidomidu. Materiály obsahují rady ohledně antikoncepce před začátkem terapie a poučení o nutnosti provádění těhotenských testů. Předepisující lékař musí informovat pacienty, muže i ženy, o očekávaném teratogenním riziku a přísných antikoncepčních opatřeních uvedených v Programu prevence početí a poskytnout pacientům příslušné edukační materiály pro pacienty, kartu pacienta a/nebo odpovídající pomůcky v souladu se zavedeným národním systémem karet pacientů. Ve spolupráci s jednotlivými příslušnými národními orgány byla zavedena národní kontrolovaná distribuce. Tento kontrolovaný distribuční systém zahrnuje použití karet pacienta a/nebo obdobného nástroje pro kontrolu preskripce a/nebo výdeje a shromažďování podrobných údajů vztahujících se k indikaci za účelem pečlivého sledování off-label použití na území státu. V ideálním případě se má těhotenský test, vydání lékařského předpisu a výdej léku uskutečnit v jeden den. Vydání lenalidomidu ženám ve fertilním věku je třeba provést do 7 dnů od preskripce, v návaznosti na negativní výsledek těhotenského testu provedeného pod lékařským dohledem. Ženám, které mohou otěhotnět, může být předepsán na maximální dobu 4 týdnů léčby podle schválených dávkovacích režimů pro dané indikace (viz bod 4.2) a všem ostatním pacientům na maximální dobu 12 týdnů léčby.

Jiná zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infarkt myokardu

U pacientů užívajících lenalidomid byl popsán infarkt myokardu, zejména u pacientů se známými rizikovými faktory a v průběhu prvních 12 měsíců při použití v kombinaci s dexamethasonem. Pacienti se známými rizikovými faktory - včetně dříve prodělané trombózy - mají být důkladně sledováni a má být zajištěna minimalizace všech modifikovatelných rizikových faktorů (např. kouření, hypertenze, hyperlipidemie).

Žilní a tepenné tromboembolické příhody

U pacientů s mnohočetným myelomem je léčba kombinací lenalidomidu s dexamethasonem spojena se zvýšeným rizikem žilní tromboembolie (především hluboké žilní trombózy a plicní embolie). Riziko žilní tromboembolie bylo zaznamenáno v menší míře u lenalidomidu v kombinované terapii s melfalanem a prednisonem.

U pacientů s mnohočetným myelomem, myelodysplastickými syndromy a lymfomem z plášťových buněk byla monoterapie lenalidomidem spojena s nižším rizikem žilní tromboembolie (především hluboké žilní trombózy a plicní embolie) než u pacientů s mnohočetným myelomem léčených lenalidomidem v kombinované terapii (viz body 4.5 a 4.8).

U pacientů s mnohočetným myelomem je léčba kombinací lenalidomidu s dexamethasonem spojena se zvýšeným rizikem tepenné tromboembolie (především infarkt myokardu a cerebrovaskulární příhody) a v menší míře byla zaznamenána u lenalidomidu v kombinované terapii s melfalanem a prednisonem. Riziko tepenné tromboembolie je nižší u pacientů s mnohočetným myelomem léčených monoterapií lenalidomidem než u pacientů s mnohočetným myelomem léčených lenalidomidem v kombinované terapii.

Pacienti se známými rizikovými faktory souvisejícími s tromboembolií – včetně dříve prodělané

trombózy – mají tedy být důkladně sledováni. Má být zajištěna snaha o minimalizaci všech modifikovatelných rizikových faktorů (např. kouření, hypertenze, hyperlipidemie). Současné podávání přípravků podporujících erytropoezu nebo předchozí tromboembolické příhody v anamnéze mohou u těchto pacientů také zvýšit riziko trombózy. Přípravky podporující erytropoezu nebo jiné přípravky, které mohou zvýšit riziko trombózy (například hormonální substituční terapie), je proto u pacientů s mnohočetným myelomem užívajících lenalidomid s dexamethasonem třeba používat se zvýšenou opatrností. Při koncentraci hemoglobinu vyšší než 12 g/dl má být používání přípravků podporujících erytropoezu přerušeno.

Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možné známky a příznaky tromboembolie. Pacienty je třeba poučit, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich vyskytnou příznaky jako dušnost, bolesti na hrudi a otok horních nebo dolních končetin. Doporučuje se profylaktické podávání antitrombotik, a to zvláště u pacientů s dalšími rizikovými trombotickými faktory. O profylaktickém nasazení antitrombotik má být rozhodnuto po pečlivém zhodnocení základních rizikových faktorů u jednotlivých pacientů.

Pokud se u pacienta vyskytne jakákoli tromboembolická příhoda, musí být léčba přerušena a musí být zahájena standardní antikoagulační terapie. Poté, co je pacient antikoagulační léčbou stabilizován a veškeré komplikace tromboembolické příhody jsou zvládnuty, může na základě vyhodnocení přínosů a rizik být léčba lenalidomidem opět zahájena v původním dávkování. V průběhu léčby lenalidomidem má pacient pokračovat v antikoagulační terapii.

Plicní hypertenze

U pacientů léčených lenalidomidem byly hlášeny případy plicní hypertenze, z nichž některé byly fatální. Před zahájením léčby lenalidomidem a v jejím průběhu je nutné vyhodnotit stav pacienta z hlediska výskytu známek a příznaků základního kardiopulmonálního onemocnění.

Neutropenie a trombocytopenie

Hlavními toxicitami limitujícími dávky lenalidomidu jsou neutropenie a trombocytopenie. Před léčbou je třeba stanovit úplný krevní obraz, včetně počtu leukocytů a diferenciálního počtu, počtu trombocytů, množství hemoglobinu a hematokritu. Tyto testy je třeba opakovat jednou týdně prvních 8 týdnů léčby lenalidomidem, a později jednou měsíčně, kvůli sledování cytopenií. U pacientů s lymfomem z plášťových buněk má být režim sledování každé 2 týdny ve 3. a 4. cyklu a následně na začátku každého cyklu. U folikulárního lymfomu by monitorovací schéma mělo být jednou týdně po dobu prvních 3 týdnů cyklu 1 (28 dnů), každé 2 týdny během cyklu 2 až 4 a poté na začátku každého cyklu.

Může být nutné snížit dávku a/nebo podávání přerušit (viz bod 4.2).

V případě neutropenie má lékař zvážit použití růstových faktorů k léčbě pacienta. Pacienty je třeba poučit, aby bezodkladně hlásili případy výskytu febrilií.

Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možné známky a příznaky krvácení, včetně petechií a epistaxe, zvláště u pacientů, kterým se souběžně podává medikace, která je schopna vyvolat krvácení (viz bod 4.8 Hemoragické poruchy).

Při současném podávání lenalidomidu s jinými myelosupresivy je třeba postupovat opatrně.

- *Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří podstoupili ASCT, léčení udržovací dávkou lenalidomidu*

Mezi nežádoucí účinky ve studii CALGB 100104 patřily příhody následující po podání vysoké dávky melfalanu a ASCT (HDM/ASCT), jakož i příhody z období udržovací léčby. Druhá analýza odhalila příhody, k nimž došlo po zahájení udržovací léčby. Ve studii IFM 2005-02 byly nežádoucí účinky

pouze v období udržovací léčby.

Ve 2 studiích hodnotících užívání udržovací dávky lenalidomidu u pacientů s NDMM, kteří podstoupili ASCT, byla ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu celkově zaznamenána neutropenie 4. stupně ve vyšší míře v porovnání s placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 16,4 % vs. 0,7 % ve studii IFM 2005-02). Nežádoucí účinky související s léčbou v podobě neutropenie, které vedly k ukončení léčby lenalidomidem, byly hlášeny u 2,2 % pacientů ve studii CALGB 100104 a 2,4 % pacientů ve studii IFM 2005-02. V obou studiích byla febrilní neutropenie 4. stupně hlášena s obdobnou četností ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu v porovnání se skupinami léčenými placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 0,3 % vs. 0 % ve studii IFM 2005-02). Pacienty je třeba poučit, aby bezodkladně hlásili případy výskytu febrilií, může být potřebné přerušení léčby a/nebo snížení dávky (viz bod 4.2).

Ve studiích hodnotících udržovací dávku lenalidomidu u pacientů s NDMM, kteří podstoupili ASCT, byla trombocytopenie 3. nebo 4. stupně hlášena s vyšší četností ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu v porovnání se skupinami léčenými placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 13,0 % vs. 2,9 % ve studii IFM 2005-02). Pacientům a lékařům se doporučuje sledovat možné známky a příznaky krvácení, včetně petechií a epistaxe, zvláště u pacientů, kterým se souběžně podává medikace, která je schopna vyvolat krvácení (viz bod 4.8 Hemoragické poruchy).

- *Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem*

Ve studii SWOG S0777 byla ve skupině léčené lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem (RVd) pozorována neutropenie 4. stupně méně často než v kontrolní skupině Rd (2,7 % oproti 5,9 %). Febrilní neutropenie 4. stupně byla hlášena ve skupině RVd i Rd s obdobnou četností (0,0 % oproti 0,4 %). Pacienti musí být poučeni, aby bezodkladně hlásili výskyt febrilních epizod; může být nutné přerušení léčby a/nebo snížení dávky (viz bod 4.2).

Trombocytopenie 3. nebo 4. stupně byla pozorována s vyšší četností ve skupině RVd ve srovnání s kontrolní skupinou Rd (17,2 % oproti 9,4 %).

- *Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s nízkou dávkou dexamethasonu*

Ve skupině léčené lenalidomidem v kombinaci s nízkou dávkou dexamethasonu byla zaznamenána neutropenie 4. stupně v menší míře než v kontrolní skupině (8,5 % u Rd [kontinuální léčba] a Rd18 [léčba po dobu 18 čtyřtýdenních cyklů] v porovnání s 15 % ve skupině melfalan/prednison/thalidomid, viz bod 4.8). Epizody febrilní neutropenie 4. stupně byly konzistentní s kontrolní skupinou (0,6 % v Rd a Rd18 pacienti léčení kombinací lenalidomid/dexamethason v porovnání s 0,7 % ve skupině melfalan/prednison/thalidomid, viz bod 4.8).

Trombocytopenie 3. a 4. stupně byla hlášena v menším rozsahu u skupin Rd a Rd18 než v kontrolní skupině (8,1 % vs 11,1 %, v uvedeném pořadí).

- *Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem*

Kombinace lenalidomidu s melfalanem a prednisonem v klinických studiích u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem neutropenie 4. stupně (34,1 % u pacientů léčených melfalanem, prednisonem a lenalidomidem a následně lenalidomidem [MPR+R] a pacientů léčených melfalanem, prednisonem a lenalidomidem a následně placebem [MPR+p] v porovnání se 7,8 % u pacientů MPp+p; viz bod 4.8). Nepravidelně byly pozorovány epizody febrilní neutropenie 4. stupně (1,7 % u pacientů léčených MPR+R/MPR+p v porovnání s 0,0 % u pacientů léčených MPp+p; viz bod 4.8).

Kombinace lenalidomidu s melfalanem a prednisonem u pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem trombocytopenie 3. a 4. stupně (40,4 % u pacientů léčených MPR+R/MPR+p, v porovnání s 13,7 % u pacientů léčených MPp+p; viz bod 4.8).

- *Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou předchozí terapií*

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem s alespoň jednou předchozí terapií je spojena s vyšším výskytem neutropenie 4. stupně (5,1 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem, v porovnání s 0,6 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason; viz bod 4.8). Zřídka byly pozorovány případy febrilní neutropenie 4. stupně (0,6 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem oproti 0,0 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason; viz bod 4.8).

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem trombocytopenie 3. a 4. stupně (9,9 % a 1,4 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem, v porovnání s 2,3 % a 0,0 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason; viz bod 4.8).

- *Myelodysplastické syndromy*

Léčba lenalidomidem je u pacientů s myelodysplastickými syndromy spojena s vyšší incidencí trombocytopenie a neutropenie 3. a 4. stupně v porovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo (viz bod 4.8).

- *Lymfom z pláštěvých buněk*

Léčba lenalidomidem je u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk spojena s vyšší incidencí neutropenie 3. a 4. stupně v porovnání s pacienty z kontrolního ramene (viz bod 4.8).

- *Folikulární lymfom*

Kombinace lenalidomidu s rituximabem u pacientů s folikulárním lymfomem je spojena s vyšším výskytem neutropenie stupně 3 nebo 4 ve srovnání s pacienty v rameni s placebem/rituximabem. Febrilní neutropenie a trombocytopenie stupně 3 nebo 4 byly častěji pozorovány v rameni lenalidomid /rituximab (viz bod 4.8).

Poruchy štítné žlázy

Byly hlášeny případy hypotyreózy a hypertyreózy. Před začátkem léčby se doporučuje optimalizovat kontrolu komorbidních onemocnění ovlivňujících funkce štítné žlázy. Doporučuje se počáteční a průběžné sledování funkce štítné žlázy.

Periferní neuropatie

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu, o němž je známo, že způsobuje těžkou periferní neuropatii. V souvislosti s užíváním lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem nebo melfalanem a prednisonem nebo s monoterapií lenalidomidem nebo s dlouhodobým užíváním lenalidomidu k léčbě nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu nedošlo ke zvýšení výskytu periferní neuropatie.

Lenalidomid v kombinaci s intravenózně podávaným bortezomibem a dexamethasonem je u pacientů s mnohočetným myelomem spojován s vyšší četností periferní neuropatie. Četnost byla nižší, pokud byl bortezomib podán subkutánně. Další informace viz bod 4.8 a SmPC bortezomibu.

Reakce vzplanutí tumoru a syndrom nádorového rozpadu

Lenalidomid má antineoplastickou aktivitu, proto se mohou objevit komplikace syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Byly hlášeny případy TLS a reakce vzplanutí tumoru (tumour flare reaction, TFR), včetně fatálních případů (viz bod 4.8).

Riziko vzniku TLS a TFR je u pacientů s vysokým nádorovým zatížením před započatím léčby. K zahájení léčby lenalidomidem u těchto pacientů se má přistupovat s opatrností.

Tyto pacienty je třeba pozorně sledovat, zejména během prvního cyklu léčby nebo při zvyšování dávky, a přijmout příslušná opatření.

- *Lymfom z pláštěvých buněk*

Doporučuje se pečlivé sledování a hodnocení z důvodu rizika výskytu TFR. U pacientů s vysokým mezinárodním prognostickým indexem pro lymfom z pláštěvých buněk (MIPI) v době diagnózy nebo se zasaženými lymfatickými uzlinami (bulky disease) před zahájením léčby (minimálně jedna léze s nejdelším průměrem ≥ 7 cm) může být riziko TFR. Reakce vzplanutí tumoru může napodobovat progresi onemocnění. Pacienti ve studiích MCL-002 a MCL-001, kteří prodělali TFR 1. a 2. stupně, byli léčeni kortikosteroidy, NSAID a/nebo opioidními analgetiky ke zmírnění symptomů TFR.

K terapeutickým opatřením TFR se má přistoupit po pečlivém zhodnocení klinického stavu každého jednotlivého pacienta (viz body 4.2 a 4.8).

- *Folikulární lymfom*

Doporučuje se pečlivé monitorování a hodnocení TFR. Vzplanutí tumoru může napodobovat PD.

Pacienti, u kterých došlo k TFR stupně 1 a 2, byli za účelem léčby symptomů TFR léčeni kortikosteroidy, NSAID nebo narkotickými analgetiky. Rozhodnutí o přijetí terapeutických opatření pro TFR by mělo být učiněno po pečlivém klinickém posouzení konkrétního pacienta (viz body 4.2 a 4.8).

Doporučuje se pečlivé monitorování a hodnocení TLS. Pacienti by měli být dobře hydratovaní a měli by dostávat profylaxi TLS, navíc k týdenním chemickým panelům během prvního cyklu nebo déle, jak je klinicky indikováno (viz body 4.2 a 4.8).

Nádorová zátěž

- *Lymfom z pláštěvých buněk*

Lenalidomid se nedoporučuje k léčbě pacientů s vysokou nádorovou zátěží, pokud jsou dostupné jiné možnosti léčby.

Časná úmrtí

Ve studii MCL-002 bylo celkové zjevné zvýšení časných (do 20 týdnů) úmrtí. U pacientů

s vysokou nádorovou zátěží před zahájením léčby existuje zvýšené riziko časného úmrtí; ve skupině s lenalidomidem bylo 16/81 (20 %) časných úmrtí a v kontrolní skupině 2/28 (7 %) časná úmrtí. V 52. týdnu byly odpovídající údaje 32/81 (40 %) a 6/28 (21 %) (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky

Během 1. léčebného cyklu studie MCL-002 byla léčba vysazena u 11/81 (14 %) pacientů s vysokou nádorovou zátěží ve skupině s lenalidomidem v porovnání s 1/28 (4 %) pacientem v kontrolní skupině. Hlavním důvodem pro vysazení léčby u pacientů s vysokou nádorovou zátěží během 1. léčebného cyklu ve skupině s lenalidomidem byly nežádoucí účinky; 7/11 (64 %).

Pacienti s vysokou nádorovou zátěží je proto nutné pečlivě sledovat kvůli výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.8), včetně známek reakce vzplanutí tumoru (TFR). Úpravy dávky při TFR jsou uvedeny v bodě 4.2. Vysoká nádorová zátěž byla definována jako minimálně jedna léze o průměru ≥ 5 cm nebo 3 léze o průměru ≥ 3 cm.

Alergické reakce a závažné kožní reakce

U pacientů léčených lenalidomidem byly hlášeny případy alergických reakcí zahrnující angioedém, anafylaktickou reakci a případy závažných kožních reakcí zahrnující SJS, TEN a DRESS (viz bod 4.8). Pacienti mají být od svých předepisujících lékařů informováni o známkách a příznacích těchto reakcí a má jim být řečeno, aby vyhledali lékařskou pomoc, když se u nich tyto příznaky rozvinou. Lenalidomid se musí přestat podávat při angioedému, anafylaktické reakci, exfoliativní nebo bulózní vyrážce nebo pokud existuje podezření na SJS, TEN nebo DRESS a nemá se začít znovu podávat při vysazení z těchto důvodů. Při výskytu jiných forem kožních reakcí, v závislosti na jejich závažnosti, je třeba zvážit přechodné nebo trvalé vysazení lenalidomidu. Pacienti, u kterých se dříve objevila alergická reakce při léčbě thalidomidem, mají být pečlivě sledováni, protože v literatuře již byly popsány případy zkřížených reakcí mezi lenalidomidem a thalidomidem. Pacientům s těžkou vyrážkou spojenou s léčbou thalidomidem v anamnéze nemá být lenalidomid podáván.

Další primární malignity

V klinických studiích u již dříve léčených pacientů s myelomem, kterým byl podáván lenalidomid/dexamethason, byl pozorován nárůst dalších primárních malignit (second primary malignancies, SPM) (3,98 na 100 pacientoroků) ve srovnání s kontrolními skupinami (1,38 na 100 pacientoroků). Neinvazivní další primární malignity zahrnují bazocelulární nebo spinocelulární karcinom kůže (basal cell carcinoma - BCC a squamous cell carcinoma - SCC). Většina invazivních SPM byly solidní maligní tumory.

V klinických studiích pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, byl pozorován 4,9násobně zvýšený výskyt hematologických SPM (případy akutní myeloidní leukemie (AML, MDS) u pacientů léčených lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem až do progresu (1,75 na 100 pacientoroků) v porovnání s melfalanem v kombinaci s prednisonem (0,36 na 100 pacientoroků).

U pacientů, kterým byl podáván lenalidomid (9 cyklů) v kombinaci s melfalanem a prednisonem bylo pozorováno 2,12násobné zvýšení výskytu SPM solidních tumorů (1,57 na 100 pacientoroků) ve srovnání s melfalanem v kombinaci s prednisonem (0,74 na 100 pacientoroků).

U pacientů, kterým byl podáván lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progresu nebo po dobu 18 měsíců nebyl výskyt hematologických SPM (0,16 na 100 pacientoroků) zvýšen v porovnání s thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem (0,79 na 100 pacientoroků).

U pacientů, kterým byl podáván lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progresu nebo po dobu 18 měsíců (1,58 na 100 pacientoroků) bylo zaznamenáno 1,3násobné zvýšení výskytu SPM solidních tumorů, v porovnání s thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem (1,19 na 100 pacientoroků).

U pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kterým byl podáván lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem, byl výskyt hematologických SPM 0,00 – 0,16 na 100 pacientoroků a výskyt SPM solidních tumorů 0,21 – 1,04 na 100 pacientoroků.

Zvýšené riziko sekundárně primárních malignit spojených s lenalidomidem je relevantní také v kontextu NDMM po transplantaci kmenových buněk. Přestože toto riziko není dosud plně popsáno, je třeba to mít na paměti při zvažování a používání přípravku Lenalidomid Sandoz u těchto pacientů.

Incidence hematologických malignit, nejvýznamněji AML, MDS a malignit B-buněk (včetně Hodgkinova lymfomu), byla 1,31 na 100 pacientoroků pro skupiny užívající lenalidomid a 0,58 na 100 pacientoroků pro skupiny užívající placebo (1,02 na 100 pacientoroků u pacientů vystavených lenalidomidu po ASCT a 0,60 na 100 pacientoroků u pacientů nevystavených lenalidomidu po ASCT). Četnost výskytu solidních nádorů SPM byla 1,36 na 100 pacientoroků pro skupiny užívající lenalidomid a 1,05 na 100 pacientoroků pro skupiny užívající placebo (1,26 na 100 pacientoroků u pacientů vystavených lenalidomidu po ASCT a 0,60 na 100 pacientoroků u pacientů nevystavených lenalidomidu po ASCT).

Před zahájením léčby lenalidomidem buď v kombinaci s melfalanem nebo okamžitě po podání vysoké dávky melfalanu a ASCT je nutné vzít v úvahu riziko výskytu hematologických SPM. Lékař má pacienta pečlivě vyšetřit před léčbou a v jejím průběhu, za použití standardního screeningu na odhalení SPM a zahájit léčbu podle indikace.

Progrese do akutní myeloidní leukemie u MDS s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně

- *Karyotyp*

Výchozí proměnné, včetně komplexní cytogenetiky, jsou spojeny s progresí do AML u pacientů, kteří jsou závislí na transfuzích a mají abnormalitu delecí 5q. V kombinované analýze dvou klinických studií lenalidomidu u myelodysplastických syndromů s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně měli pacienti s komplexní cytogenetikou nejvyšší odhadované 2leté kumulativní riziko progresu do AML (38,6 %). Odhadovaný 2letý výskyt progresu do AML u pacientů s izolovanou delecí 5q byl 13,8 %, ve srovnání se 17,3 % u pacientů s delecí 5q a jednou další cytogenetickou abnormalitou.

V důsledku výše uvedeného není znám poměr přínosů a rizik lenalidomidu u MDS, souvisejícího s delecí 5q a komplexní cytogenetikou.

- *TP53 status*

Mutace TP53 je přítomna u 20 až 25 % pacientů s nižším rizikem MDS s delecí 5q a je spojena s vyšším rizikem progresu do akutní myeloidní leukemie (AML). V post-hoc analýze údajů z klinické studie hodnocení lenalidomidu u myelodysplastických syndromů s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně (MDS-004) byl odhadovaný 2letý výskyt progresu do AML 27,5 % u pacientů s IHC-p53 pozitivitou (1% hraniční hladina silného barvení jádra, za použití imunohistochemického vyhodnocení

proteinu p53 jako náhradního parametru pro stav mutace TP53) a 3,6 % u pacientů s IHC-p53 negativitou ($p = 0,0038$) (viz bod 4.8).

Progrese do jiných malignit u lymfomu z plášťových buněk

U lymfomu z plášťových buněk existují identifikovaná rizika AML, B-buněčné malignity a nemelanomových kožních nádorů (NMSC).

Další primární malignity u folikulárního lymfomu

V relabující/refrakterní studii iNHL, která zahrnovala pacienty s folikulárním lymfomem, nebylo v rameni lenalidomid/ rituximab ve srovnání s ramenem placebo/rituximab pozorováno zvýšené riziko SPM. Hematologické SPM u AML se vyskytly u 0,29 na 100 pacientoroků v rameni lenalidomid/rituximab ve srovnání s 0,29 na 100 pacientoroků u pacientů užívajících placebo/rituximab. Výskyt SPM hematologických plus solidních nádorů (s výjimkou nemelanomových kožních nádorů) byl 0,87 na 100 pacientoroků v rameni lenalidomid/rituximab, ve srovnání s 1,17 na 100 pacientoroků u pacientů užívajících placebo/rituximab se střední dobou sledování 30,59 měsíce (rozmezí 0,6 až 50,9 měsíce).

Nemelanomové rakoviny kůže jsou identifikovaná rizika a zahrnují spinocelulární karcinomy kůže nebo bazocelulární karcinomy.

Lékaři mají sledovat pacienty z důvodu rozvoje SPM. Při zvažování léčby lenalidomidem je třeba vzít v úvahu jak potenciální přínos lenalidomidu, tak riziko SPM.

Porucha funkce jater

U pacientů léčených lenalidomidem v rámci kombinované terapie byla hlášena selhání jater, včetně fatálních případů: akutní selhání jater, toxická hepatitida, cytolytická hepatitida, cholestatická hepatitida a smíšená cytolytická/cholestatická hepatitida. Mechanismy závažné, lékem vyvolané hepatotoxicity zůstávají neznámé, ačkoli v některých případech lze za rizikové faktory považovat preexistující virové onemocnění jater, zvýšenou výchozí hladinu jaterních enzymů a možná také léčbu antibiotiky.

Často byly hlášeny abnormální výsledky jaterních testů, které byly obvykle asymptomatické a po přerušení užívání reverzibilní. Jakmile se parametry vrátí na výchozí úroveň, je možné zvážit léčbu nižší dávkou.

Lenalidomid se vylučuje ledvinami. U pacientů s poruchou funkce ledvin je důležitá úprava dávky, aby se předešlo plazmatickým hladinám, které mohou zvyšovat riziko závažnějších hematologických nežádoucích účinků nebo hepatotoxicity. Doporučuje se sledovat jaterní funkce, především při souběžné virové hepatitidě nebo v případě jejího výskytu v anamnéze, nebo při podávání lenalidomidu v kombinaci s léčivými přípravky, u nichž je známa souvislost s dysfunkcí jater.

Infekce s neutropenií nebo bez ní

Pacienti s mnohočetným myelomem jsou náchylní ke vzniku infekce včetně pneumonie. U lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byl zaznamenán vyšší výskyt infekcí než v kombinaci s MPT u pacientů s NDMM, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, a s udržovací léčbou lenalidomidem ve srovnání s placebem u pacientů, kteří podstoupili ASCT. V souvislosti s neutropenií byly zaznamenány infekce ≥ 3 . stupně u méně než třetiny pacientů. Pacienti se známými rizikovými faktory pro vznik infekcí musí být pečlivě monitorováni. Všichni pacienti musejí být poučeni, aby neodkladně vyhledali lékařskou péči při prvních známkách infekce (např. kašel, horečka atd.), a

tím umožnili včasné řešení za účelem snížení závažnosti.

Virová reaktivace

U pacientů léčených lenalidomidem byly hlášeny případy virové reaktivace, včetně závažných případů reaktivace viru způsobujícího herpes zoster nebo viru hepatitidy B (*hepatitis B virus*, HBV).

Některé případy virové reaktivace měly fatální následky.

Některé případy reaktivace viru způsobujícího herpes zoster vedly k diseminovanému onemocnění herpes zoster, herpetické meningitidě nebo oční formě herpes zoster. Tyto případy vyžadovaly dočasné pozastavení nebo permanentní ukončení léčby lenalidomidem a adekvátní antivirovou léčbu.

U pacientů léčených lenalidomidem, kteří byli dříve infikováni HBV, byla vzácně hlášena reaktivace HBV. Některé z těchto případů progredovaly do akutního selhání jater, což vedlo k ukončení léčby lenalidomidem a adekvátní antivirové léčbě. Před zahájením léčby lenalidomidem se má určit stav HBV. U pacientů, jejichž vyšetření je pozitivní na infekci HBV, se doporučuje konzultace s odborníkem na léčbu hepatitidy B. Pokud se lenalidomid používá u pacientů, kteří byli dříve infikováni HBV, včetně pacientů, kteří jsou anti-HBc pozitivní, ale HBsAg negativní, je třeba dbát opatrnosti. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat kvůli výskytu známek a příznaků aktivní infekce HBV v průběhu terapie.

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Při užívání lenalidomidu byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a to i fatální. PML byla hlášena v rozmezí od několika měsíců do několika let od zahájení léčby lenalidomidem. Obecně byly hlášeny případy u pacientů, kteří souběžně užívali dexamethason nebo podstoupili dříve imunosupresivní chemoterapii. Lékaři by pacienty měli pravidelně sledovat a u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo symptomy mají při diferenciální diagnostice zvažovat i PML. Pacientům se také doporučuje, aby svého partnera nebo ošetřující osobu informovali o léčbě, protože mohou zaznamenat symptomy, které pacient přehlédne. Hodnocení z hlediska PML se má opírat o neurologické vyšetření, vyšetření mozku magnetickou rezonancí a analýzu mozkomíšního moku na DNA JC viru (JCV) polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) nebo biopsii mozku s testováním na JCV. PCR s negativním výsledkem na JCV ovšem PML nevylučuje. Pokud nelze stanovit jinou diagnózu, může být nutné další sledování a hodnocení.

V případě podezření na PML musí být další léčba přerušena, dokud se PML nevyloučí. Pokud se PML potvrdí, podávání lenalidomidu musí být trvale přerušeno.

- *Pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem*

U pacientů ve věku > 75 let byl vyšší výskyt intolerance (3. nebo 4. stupeň nežádoucích účinků, závažných nežádoucích účinků, ukončení léčby), ISS fáze III, ECOG PS ≥ 2 nebo Clcr < 60 ml/min, pokud se lenalidomid podával v kombinaci. Pacienti mají být pečlivě vyšetřeni kvůli schopnosti tolerovat lenalidomid v kombinaci, s ohledem na věk, ISS fáze III, ECOG PS ≥ 2 nebo Clcr < 60 ml/min (viz body 4.2 a 4.8).

Katarakta

U pacientů léčených lenalidomidem v kombinaci s dexamethasonem byla s větší četností hlášena katarakta, zejména při používání v delším časovém období. Doporučuje se pravidelná kontrola zrakových schopností.

Lenalidomid Sandoz obsahuje laktózu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravky podporující erytropoezu nebo jiné přípravky, které mohou zvýšit riziko trombózy, například hormonální substituční terapie, mají být používány u pacientů s mnohočetným myelomem užívajících lenalidomid s dexamethasonem se zvýšenou opatrností (viz body 4.4 a 4.8).

Perorální antikoncepce

S perorální antikoncepcí nebyla provedena žádná studie interakcí. Lenalidomid není induktor enzymů. Ve studii *in vitro* s lidskými hepatocyty lenalidomid, testovaný v různých koncentracích, neindukoval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4/5. Z tohoto důvodu není pravděpodobné, že by docházelo k indukci vedoucí ke snížení účinnosti léčivých přípravků, včetně hormonální antikoncepce, pokud je lenalidomid podáván samostatně. Dexamethason je však známý jako slabý až střední induktor CYP3A4 a pravděpodobně ovlivňuje i jiné enzymy a transportéry. Nelze vyloučit snížení účinnosti perorální antikoncepce během léčby. Aby se zabránilo těhotenství, musí být přijata účinná antikoncepční opatření (viz body 4.4 a 4.6).

Warfarin

Současné podávání opakovaných 10mg dávek lenalidomidu nemělo vliv na farmakokinetiku jednorázové dávky R- a S- warfarinu. Současné podání jednorázové dávky 25 mg warfarinu nemělo vliv na farmakokinetiku lenalidomidu. Není však známo, zda k interakci nedochází při klinickém použití (současná léčba dexamethasonem). Dexamethason je slabým až středně silným induktorem enzymů a jeho vliv na účinky warfarinu není znám. Během léčby se doporučuje pečlivě sledovat hladinu warfarinu.

Digoxin

Současné podávání lenalidomidu v dávce 10 mg jednou denně zvýšilo plazmatickou expozici digoxinu (0,5 mg, jednorázová dávka) o 14 % s 90% intervalem spolehlivosti [0,52 % – 28,2 %]. Není známo, zda tento účinek bude v klinické praxi (vyšší dávky lenalidomidu a současná léčba dexamethasonem) jiný. Během léčby lenalidomidem se proto doporučuje sledovat koncentraci digoxinu.

Statiny

Při podávání statinů s lenalidomidem existuje zvýšené riziko rhabdomyolýzy, které může být jednoduše aditivní. Zvýšené klinické a laboratorní sledování je potřebné zejména během prvních týdnů léčby.

Dexamethason

Současné podání jedné nebo více dávek dexamethasonu (40 mg jednou denně) nemá klinicky relevantní účinek na farmakokinetiku opakovaných dávek lenalidomidu (25 mg jednou denně).

Interakce s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)

In vitro je lenalidomid substrátem P-gp, není však inhibítozem P-gp. Současné podávání opakovaných dávek silného inhibítora P-gp chinidinu (600 mg, dvakrát denně) nebo středně silného inhibítora P-gp/ substrátu P-gp temsirolimu (25 mg) nemá klinicky významný účinek na farmakokinetiku lenalidomidu (25 mg). Současné podávání lenalidomidu nemění farmakokinetiku temsirolimu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vzhledem k teratogennímu potenciálu musí být lenalidomid předepisován za podmínek Programu prevence početí (PPP) (viz bod 4.4), pokud není spolehlivý důkaz o tom, že u pacientky je možnost otěhotnění vyloučena.

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou metodu antikoncepce. Pokud žena léčená lenalidomidem otěhotní, léčba musí být zastavena a pacientka předána odborníkovi na teratologii, aby posoudil riziko a poskytl doporučení. Pokud otěhotní partnerka pacienta užívajícího lenalidomid, doporučuje se ji předat odborníkovi na teratologii, aby posoudil riziko a poskytl doporučení.

Lenalidomid je během léčby přítomen ve spermatu v extrémně malých množstvích a u zdravých dobrovolníků je 3 dny po ukončení užívání látky ve spermatu nedetekovatelný (viz bod 5.2). Z preventivních důvodů, a s ohledem na zvláštní populace s prodlouženou dobou eliminace, např. s poruchou funkce ledvin, musí všichni mužští pacienti užívající lenalidomid používat kondom po celou dobu léčby, během jejího přerušení a 1 týden po ukončení léčby, pokud je jejich partnerka těhotná, nebo pokud u ní nelze možnost otěhotnění vyloučit, a pokud ta nepoužívá žádnou antikoncepci.

Těhotenství

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady.

Lenalidomid způsoboval malformace u opic podobné malformacím popsáným u thalidomidu (viz bod 5.3). Proto se u člověka očekávají teratogenní účinky lenalidomidu a lenalidomid je během těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se lenalidomid vylučuje do mateřského mléka. Kojení je proto během léčby lenalidomidem nutno přerušit.

Fertilita

Studie fertility u potkanů, kterým byly podávány dávky lenalidomidu až 500 mg/kg (přibližně 200- až 500násobek dávek pro člověka, které jsou 25 mg resp. 10 mg, dle plochy povrchu těla), nevykázaly žádné nežádoucí účinky na fertilitu ani na parenterální toxicitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Lenalidomid má malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při užívání lenalidomidu byly hlášeny únava, závratě, somnolence, vertigo a rozmazané vidění. Proto se doporučuje při řízení vozidel nebo obsluze strojů opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří podstoupili ASCT, léčení udržovací dávkou lenalidomidu

Ke zjištění nežádoucích účinků ve studii CALGB 100104 byl použit konzervativní přístup. Mezi nežádoucí účinky uvedené v tabulce 1 patřily příhody následující po léčbě HDM/ASCT, jakož i příhody z období udržovací léčby. Druhá analýza, která odhalila příhody, k nimž došlo po zahájení udržovací léčby, naznačuje, že četnosti uvedené v tabulce 1 mohou být vyšší než četnosti skutečně pozorované v průběhu období udržovací léčby. Ve studii IFM 2005-02 byly nežádoucí účinky pouze v období udržovací léčby.

Závažné nežádoucí účinky pozorované ve skupině užívající udržovací dávku lenalidomidu častěji ($\geq 5\%$) než ve skupině s placebem byly:

- pneumonie (10,6 %, kombinovaný termín) ve studii IFM 2005-02
- infekce plic (9,4 % [9,4 % po zahájení udržovací léčby]) ve studii CALGB 100104.

Nežádoucí účinky častěji pozorované u pacientů užívajících udržovací dávku lenalidomidu než placebo ve studii IFM 2005-02 byly neutropenie (60,8 %), bronchitida (47,4 %), průjem (38,9 %), nazofaryngitida (34,8 %), svalové spazmy (33,4 %), leukopenie (31,7 %), astenie (29,7 %), kašel (27,3 %), trombocytopenie (23,5 %), gastroenteritida (22,5 %) a pyrexie (20,5 %).

Nežádoucí účinky častěji pozorované u pacientů užívajících udržovací dávku lenalidomidu než placebo ve studii CALGB 100104 byly neutropenie (79,0 % [71,9 % po zahájení udržovací léčby]), trombocytopenie (72,3 % [61,6 %]), průjem (54,5 % [46,4 %]), vyrážka (31,7 % [25,0 %]), infekce horních cest dýchacích (26,8 % [26,8 %]), únava (22,8 % [17,9 %]), leukopenie (22,8 % [18,8 %]) a anemie (21,0 % [13,8 %]).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

Závažné nežádoucí účinky pozorované ve studii SWOG S0777 častěji ($\geq 5\%$) u lenalidomidu v kombinaci s intravenózně podaným bortezomibem a dexamethasonem než u lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byly:

- hypotenze (6,5 %), infekce plic (5,7 %), dehydratace (5,0 %).

Nežádoucí účinky pozorované častěji u lenalidomidu v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem než u lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byly: únava (73,7 %), periferní neuropatie (71,8 %), trombocytopenie (57,6 %), zácpa (56,1 %), hypokalcemie (50,0 %).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s nízkou dávkou dexamethasonu

Závažné nežádoucí účinky pozorované častěji u lenalidomidu v kombinaci s nízkou dávkou dexamethasonu (Rd a Rd18) častěji ($\geq 5\%$) než s melfalanem, prednisonem a thalidomidem (MPT) byly:

- pneumonie (9,8 %)
- renální selhání (včetně akutního) (6,3 %).

Nežádoucí účinky pozorované častěji s Rd nebo Rd18 než s MPT byly: průjem (45,5 %), únava (32,8 %), bolest zad (32,0 %), astenie (28,2 %), insomnie (27,6 %), vyrážka (24,3 %), snížená chuť k jídlu (23,1 %), kašel (22,7 %), pyrexie (21,4 %) a svalové křeče (20,5 %).

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem

Závažné nežádoucí účinky pozorované častěji (≥ 5 %) s melfalanem, prednisonem a lenalidomidem následované udržovací dávkou lenalidomidu (MPR+R) nebo s melfalanem, prednisonem a lenalidomidem následované placebem (MPR+p) než s melfalanem, prednisonem a placebem následované placebem (MPp+p) byly:

- febrilní neutropenie (6,0 %)
- anémie (5,3 %).

Nežádoucí účinky pozorované častěji s MPR+R nebo MPR+ p než s MPp+p byly: neutropenie (83,3 %), anémie (70,7 %), trombocytopenie (70,0 %), leukopenie (38,8 %), zácpa (34,0 %), průjem (33,3 %), vyrážka (28,9 %), pyrexie (27,0 %), periferní edém (25,0 %), kašel (24,0 %), snížená chuť k jídlu (23,7 %) a astenie (22,0 %).

Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou předchozí terapií

Ve dvou placebem kontrolovaných studiích fáze 3 byla 353 pacientům s mnohočetným myelomem podávána kombinace lenalidomid/dexamethason a 351 pacientům kombinace placebo/dexamethason.

Nejzávažnější nežádoucí účinky pozorované častěji u kombinace lenalidomid/dexamethason než u kombinace placebo/dexamethason byly:

- žilní tromboembolie (hluboká žilní trombóza, plicní embolie) (viz bod 4.4)
- neutropenie 4. stupně (viz bod 4.4).

Pozorované nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji u lenalidomidu a dexamethasonu než u placeba s dexamethasonem v souhrnných klinických studiích mnohočetného myelomu (MM-009 a MM-010), byly únava (43,9 %), neutropenie (42,2 %), zácpa (40,5 %), průjem (38,5 %), svalové křeče (33,4 %), anémie (31,4 %), trombocytopenie (21,5 %) a vyrážka (21,2 %).

Myelodysplastické syndromy

Celkový bezpečnostní profil lenalidomidu u pacientů s myelodysplastickými syndromy se zakládá na údajích získaných z jedné studie fáze 2 a jedné studie fáze 3, celkem od 286 pacientů (viz bod 5.1). Ve studii fáze 2 bylo všech 148 pacientů léčeno lenalidomidem. Ve studii fáze 3 bylo 69 pacientů léčeno 5 mg lenalidomidu, 69 pacientů 10 mg lenalidomidu a 67 pacientů dostávalo placebo během dvojité zaslepené fáze této studie.

Většina nežádoucích účinků se spíše vyskytovala během prvních 16 týdnů léčby lenalidomidem.

Mezi závažné nežádoucí účinky patří:

- žilní tromboembolie (hluboká žilní trombóza, plicní embolie) (viz bod 4.4)
- neutropenie 3. nebo 4. stupně, febrilní neutropenie a trombocytopenie 3. nebo 4. stupně (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky, které se ve studii fáze 3 vyskytovaly častěji v ramenech léčených lenalidomidem než v kontrolní skupině, byly neutropenie (76,8 %), trombocytopenie (46,4 %), průjem (34,8 %), zácpa (19,6 %), nauzea (19,6 %), pruritus (25,4 %), vyrážka (18,1 %), únava (18,1 %) a svalové spasmy (16,7 %).

Lymfom z plášťových buněk

Celkový bezpečnostní profil lenalidomidu u pacientů s lymfomem z plášťových buněk vychází z údajů

randomizované, kontrolované studie MCL-002 fáze 2 s 254 pacienty (viz bod 5.1). V tabulce 3 jsou navíc zahrnuty nežádoucí účinky z podpůrné studie MCL-001.

Závažné nežádoucí účinky, které byly častěji pozorovány ve studii MCL-002 (s rozdílem nejméně 2 procentních bodů) v ramenu léčeném lenalidomidem v porovnání s kontrolním ramenem:

- neutropenie (3,6 %)
- plicní embolie (3,6 %)
- průjem (3,6 %).

Nejčastěji pozorovanými nežádoucími účinky, které se vyskytovaly častěji v ramenu léčeném lenalidomidem v porovnání s kontrolním ramenem ve studii MCL-002, byly neutropenie (50,9 %), anemie (28,7 %), průjem (22,8 %), únava (21,0 %), zácpa (17,4 %), pyrexie (16,8 %) a vyrážka (zahrnující alergickou dermatitidu) (16,2 %).

Ve studii MCL-002 bylo celkové zjevné zvýšení časných (do 20 týdnů) úmrtí. U pacientů s vysokou nádorovou zátěží před zahájením léčby existuje zvýšené riziko časného úmrtí; 16/81 (20 %) časných úmrtí ve skupině s lenalidomidem a 2/28 (7 %) časná úmrtí v kontrolní skupině. V 52. týdnu byly odpovídající údaje 32/81 (39,5 %) a 6/28 (21 %) (viz bod 5.1). Během 1. léčebného cyklu byla léčba vysazena u 11/81 (14 %) pacientů s vysokou nádorovou zátěží ve skupině s lenalidomidem v porovnání s 1/28 (4 %) pacientem v kontrolní skupině. Hlavním důvodem pro vysazení léčby u pacientů s vysokou nádorovou zátěží během 1. léčebného cyklu ve skupině s lenalidomidem byly nežádoucí účinky; 7/11 (64 %). Vysoké nádorové zatížení bylo definováno jako minimálně jedna léze o průměru ≥ 5 cm nebo 3 léze o průměru ≥ 3 cm.

Folikulární lymfom

Celkový bezpečnostní profil lenalidomidu v kombinaci s rituximabem u pacientů s dříve léčeným folikulárním lymfomem je založen na datech od 294 pacientů z randomizované, kontrolované studie fáze 3 NHL-007. Nežádoucí účinky na léky z podpůrné studie NHL-008 byly navíc zahrnuty do tabulky 5.

Závažné nežádoucí účinky pozorované nejčastěji (s rozdílem nejméně 1 procentní bod) ve studii NHL-007 v rameni lenalidomid/rituximab ve srovnání s ramenem placebo/rituximab byly:

- Febrilní neutropenie (2,7 %)
- Plicní embolie (2,7 %)
- Zápal plic (2,7 %).

Ve studii NHL-007 byly nežádoucími účinky pozorovanými častěji v rameni lenalidomid/rituximab ve srovnání s ramenem placebo/rituximab (s minimálně o 2 % vyšší frekvencí mezi rameny) neutropenie (58,2 %), průjem (30,8 %), leukopenie (28,8 %), zácpa (21,9 %), kašel (21,9 %) a únava (21,9 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených lenalidomidem jsou uvedeny níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů a četnosti. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky byly v níže uvedené tabulce zařazeny do příslušné kategorie podle nejvyšší četnosti pozorované v kterékoli z hlavních klinických studií.

Souhrn pro monoterapii u MM v tabulce

Následující tabulka vychází z údajů získaných ze studií NDMM u pacientů, kteří podstoupili ASCT, léčených udržovací dávkou lenalidomidu. Údaje nebyly upraveny podle delší doby trvání léčby ve skupinách s léčbou zahrnující lenalidomid, které pokračovaly až do progresu onemocnění, v porovnání se skupinami s placebem v pivotních studiích mnohočetného myelomu (viz bod 5.1).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích u pacientů s mnohočetným myelomem léčených udržovací dávkou lenalidomidu

Třídy orgánových systémů /Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/četnost	Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně/četnost
Infekce a infestace	<p><u>Velmi časté</u> pneumonie^{◇, a}, infekce horních cest dýchacích, neutropenická infekce, bronchitida[◇], chřipka[◇], gastroenteritida[◇], sinusitida, nazofaryngitida, rinitida</p> <p><u>Časté</u> infekce[◇], infekce močových cest^{◇, *}, infekce dolních cest dýchacích, infekce plic[◇]</p>	<p><u>Velmi časté</u> pneumonie^{◇, a}, neutropenická infekce</p> <p><u>Časté</u> seps^{◇, b}, bakteriemie, infekce plic[◇], bakteriální infekce dolních cest dýchacích, bronchitida[◇], chřipka[◇], gastroenteritida[◇], herpes zoster[◇], infekce[◇]</p>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Časté</u> myelodysplastický syndrom ^{◇, *}	
Poruchy krve a lymfatického systému	<p><u>Velmi časté</u> neutropenie^{^, ◇}, febrilní neutropenie^{^, ◇}, trombocytopenie^{^, ◇}, anemie, leukopenie[◇], lymfopenie</p>	<p><u>Velmi časté</u> neutropenie^{^, ◇}, febrilní neutropenie^{^, ◇}, trombocytopenie^{^, ◇}, anemie, leukopenie[◇], lymfopenie</p> <p><u>Časté</u> pancytopenie[◇]</p>
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> hypokalemie	<u>Časté</u> hypokalemie, dehydratace
Poruchy nervového systému	<p><u>Velmi časté</u> paraestezie</p> <p><u>Časté</u> periferní neuropatie^c</p>	<u>Časté</u> bolest hlavy
Cévní poruchy	<u>Časté</u> plicní embolie ^{◇, *}	<u>Časté</u> hluboká žilní trombóza ^{^, ◇, d}

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> kašel <u>Časté</u> dušnost [◇] , rinorea	<u>Časté</u> dušnost [◇]
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> průjem, zácpa, bolesti břicha, nauzea <u>Časté</u> zvracení, bolesti v epigastriu	<u>Časté</u> průjem, zvracení, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Velmi časté</u> abnormální testy jaterních funkcí	<u>Časté</u> abnormální testy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> vyrážka, suchá kůže	<u>Časté</u> vyrážka, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> svalové spasmy <u>Časté</u> myalgie, muskuloskeletální bolest	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> únava, astenie, pyrexie	<u>Časté</u> únava, astenie

[◇] Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických studiích u pacientů s NDMM, kteří podstoupili ASCT

* Vztahuje se pouze na závažné nežádoucí účinky

[^]Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

^a „Pneumonie“ kombinovaný termín pro nežádoucí účinek zahrnuje následující preferované termíny: bronchopneumonie, lobární pneumonie, pneumonie zapříčiněná *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, klebsiellová pneumonie, legionelová pneumonie, mykoplazmová pneumonie, pneumokoková pneumonie, streptokoková pneumonie, virová pneumonie, poruchy plic, pneumonitida

^b „Sepse“ kombinovaný termín pro nežádoucí účinek zahrnuje následující preferované termíny: bakteriální seps, pneumokoková seps, septický šok, stafylokoková seps

^c „Periferní neuropatie“ kombinovaný termín pro nežádoucí účinek zahrnuje následující preferované termíny: periferní neuropatie, periferní senzorická neuropatie, polyneuropatie.

^d „Hluboká žilní trombóza“ kombinovaný termín pro nežádoucí účinek zahrnuje následující preferované termíny: hluboká žilní trombóza, trombóza, žilní trombóza

Souhrn pro kombinovanou terapii MM v tabulce

Následující tabulka je odvozena z údajů získaných ze studií mnohočetného myelomu s kombinovanou terapií. Údaje nebyly upraveny podle delší doby trvání léčby ve skupinách s lenalidomidem, které pokračovaly do progresu onemocnění, v porovnání s kontrolními skupinami v pivotních studiích mnohočetného myelomu (viz bod 5.1).

Tabulka 2. Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích u pacientů s mnohočetným myelomem léčených lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem, dexamethasonem nebo melfalanem a prednisonem

Třídy orgánových systémů /Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/četnost	Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně/četnost
Infekce a infestace	<p><u>Velmi časté</u> pneumonie^{◊,◊◊}, infekce horních dýchacích cest[◊], bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí)[◊], nasofaryngitida, faryngitida, bronchitida[◊], rinitida</p> <p><u>Časté</u> seps[◊], infekce plic^{◊◊}, infekce močových cest^{◊◊} sinusitida[◊]</p>	<p><u>Časté</u> pneumonie^{◊,◊◊}, bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí)[◊], celulitida[◊], seps^{◊,◊◊}, infekce plic^{◊◊}, bronchitida[◊], infekce dýchacích cest^{◊◊}, infekce močových cest^{◊◊}, infekční enterokolitida</p>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<p><u>Méně časté</u> basocelulární karcinom^{^,◊} spinocelulární karcinom^{^,◊,*}</p>	<p><u>Časté</u> akutní myeloidní leukémie[◊], myelodysplastický syndrom[◊], spinocelulární karcinom kůže^{^,◊,*}</p> <p><u>Méně časté</u> akutní leukemie T-buněk[◊], basocelulární karcinom^{^,◊}, syndrom nádorového rozpadu</p>
Poruchy krve a lymfatického systému	<p><u>Velmi časté</u> neutropenie^{^,◊,◊◊}, trombocytopenie^{^,◊,◊◊}, anémie[◊], porucha hemostázy[^], leukopenie, lymfopenie</p> <p><u>Časté</u> febrilní neutropenie^{^,◊}, pancytopenie[◊]</p> <p><u>Méně časté</u> hemolýza, autoimunitní hemolytická anémie, hemolytická anémie</p>	<p><u>Velmi časté</u> neutropenie^{^,◊,◊◊}, trombocytopenie^{^,◊,◊◊}, anémie[◊], leukopenie, lymfopenie</p> <p><u>Časté</u> febrilní neutropenie^{^,◊}, pancytopenie[◊], hemolytická anémie</p> <p><u>Méně časté</u> hyperkoagulace, koagulopatie</p>
Poruchy imunitního systému	<p><u>Méně časté</u> hypersenzitivita[^]</p>	
Endokrinní poruchy	<p><u>Časté</u> hypotyreóza</p>	
Poruchy metabolismu a výživy	<p><u>Velmi časté</u> hypokalemie^{◊,◊◊}, hyperglykemie, hypoglykemie, hypokalcemie[◊],</p>	<p><u>Časté</u> hypokalemie^{◊◊}, hyperglykemie, hypokalcemie[◊], diabetes mellitus[◊], hypofosfatemie,</p>

	hyponatremie [◊] , dehydratace ^{◊◊} , snížení chuti k jídlu ^{◊◊} , pokles tělesné hmotnosti <u>Časté</u> hypomagnezemie, hyperurikemie, hyperkalcemie ⁺	hyponatremie [◊] , hyperurikemie, dna, dehydratace ^{◊◊} , snížení chuti k jídlu ^{◊◊} , pokles tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy	<u>Velmi časté</u> deprese, insomnie <u>Méně časté</u> ztráta libida	<u>Časté</u> deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> periferní neuropatie ^{◊◊} , parestezie, závrat ^{◊◊} , třes, dysgeuzie, bolest hlavy <u>Časté</u> ataxie, porucha rovnováhy, synkopa ^{◊◊} , neuralgie, dysestezie	<u>Velmi časté</u> periferní neuropatie ^{◊◊} <u>Časté</u> cerebrovaskulární příhoda [◊] , závrat ^{◊◊} , synkopa ^{◊◊} , neuralgie <u>Méně časté</u> intrakraniální krvácení [^] , transitorní ischemická ataka, cerebrální ischemie
Poruchy oka	<u>Velmi časté</u> katarakta, rozmazané vidění <u>Časté</u> snížená ostrost vidění	<u>Časté</u> katarakta <u>Méně časté</u> slepota
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u> hluchota (včetně silné hypakuze), tinitus	
Srdeční poruchy	<u>Časté</u> fibrilace síní ^{◊,◊◊} , bradykardie <u>Méně časté</u> arytmie, prodloužení intervalu QT, flutter síní, komorové extrasystoly	<u>Časté</u> infarkt myokardu (včetně akutního) ^{^, ◊} , fibrilace síní ^{◊,◊◊} , městnavé srdeční selhání [◊] , tachykardie, srdeční selhání ^{◊,◊◊} , ischemie myokardu [◊]
Cévní poruchy	<u>Velmi časté</u> žilní tromboembolické příhody [^] , převážně hluboká žilní trombóza a plicní embolie ^{^, ◊,◊◊} , hypotenze ^{◊◊} <u>Časté</u> hypertenze, ekchymóza [^]	<u>Velmi časté</u> žilní tromboembolické příhody [^] , převážně hluboká žilní trombóza a plicní embolie ^{^, ◊,◊◊} <u>Časté</u> vaskulitida, hypotenze ^{◊◊} , hypertenze <u>Méně časté</u> ischemie, periferní ischemie,

		trombóza intrakraniálních venózních sinů
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<p><u>Velmi časté</u> dušnost^{◊,◊◊}, epistaxe[^], kašel</p> <p><u>Časté</u> dysfonie</p>	<p><u>Časté</u> dechová tíseň[◊], dušnost^{◊,◊◊}, bolest pleury^{◊◊}, hypoxie^{◊◊}</p>
Gastrointestinální poruchy	<p><u>Velmi časté</u> průjem^{◊,◊◊}, zácpa[◊], bolest břicha^{◊◊}, nauzea, zvracení^{◊◊}, dyspepsie, pocit sucha v ústech, stomatitida</p> <p><u>Časté</u> gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení, hemoroidálního krvácení, krvácení z peptického vředu a z dásní)^{^,◊◊}, dysfagie</p> <p><u>Méně časté</u> kolitida, zánět slepého střeva</p>	<p><u>Časté</u> gastrointestinální krvácení^{^,◊◊}, průjem^{◊◊}, zácpa[◊], bolest břicha^{◊◊}, nauzea, zvracení^{◊◊}, obstrukce tenkého střeva^{◊◊}</p>
Poruchy jater a žlučových cest	<p><u>Velmi časté</u> zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy</p> <p><u>Časté</u> hepatocelulární poškození^{◊◊}, abnormální testy jaterní funkce[◊], hyperbilirubinemia</p> <p><u>Méně časté</u> selhání jater[^]</p>	<p><u>Časté</u> cholestáza[◊], hepatotoxicita, hepatocelulární poškození^{◊◊}, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, abnormální testy jaterní funkce[◊]</p> <p><u>Méně časté</u> selhání jater[^]</p>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<p><u>Velmi časté</u> vyrážka^{◊◊}, pruritus</p> <p><u>Časté</u> kopřivka, hyperhidróza, suchá kůže, hyperpigmentace kůže, ekzém, erytém</p> <p><u>Méně časté</u> vyrážka související s lékem s eosinofilií a systémovými příznaky^{◊◊}, změny barvy kůže, fotosenzitivní reakce</p>	<p><u>Časté</u> vyrážka^{◊◊}</p> <p><u>Méně časté</u> Vyrážka související s lékem s eosinofilií a systémovými příznaky^{◊◊}</p>

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<p><u>Velmi časté</u> svalová slabost^{◊◊}, svalové spasmy, bolest kostí[◊], bolest a diskomfort v muskuloskeletální soustavě a pojivové tkáni (včetně bolesti zad^{◊,◊◊}), bolest končetiny, myalgie, artralgie[◊]</p> <p><u>Časté</u> otok kloubů</p>	<p><u>Časté</u> svalová slabost^{◊◊}, bolest kostí[◊], bolesti a diskomfort v muskuloskeletální soustavě a pojivové tkáni (včetně bolesti zad^{◊,◊◊})</p> <p><u>Méně časté</u> otok kloubů</p>
Poruchy ledvin a močových cest	<p><u>Velmi časté</u> selhání ledvin (včetně akutního)^{◊,◊◊}</p> <p><u>Časté</u> hematurie[^], retence moči, inkontinence moči</p> <p><u>Méně časté</u> získaný Fanconiho syndrom</p>	<p><u>Méně časté</u> renální tubulární nekróza</p>
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<p><u>Časté</u> erektální dysfunkce</p>	
Celkové poruchy a reakce v místě podání	<p><u>Velmi časté</u> únava^{◊,◊◊}, edém (včetně periferního edému), pyrexie^{◊,◊◊}, astenie, příznaky podobné chřipce (včetně pyrexie, kašle, myalgie, muskuloskeletální bolesti, bolesti hlavy a ztuhlosti)</p> <p><u>Časté</u> bolest na hrudi^{◊,◊◊}, letargie</p>	<p><u>Velmi časté</u> únava^{◊,◊◊}</p> <p><u>Časté</u> periferní edém, pyrexie^{◊,◊◊}, astenie</p>
Vyšetření	<p><u>Velmi časté</u> zvýšená hladina krevní alkalické fosfatázy</p> <p><u>Časté</u> zvýšení C-reaktivního protein</p>	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<p><u>Časté</u> pád, kontuze[^]</p>	

[^] Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

[◊] Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických hodnoceních u pacientů s mnohočetným myelomem léčeným pomocí lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem nebo s melfalanem a prednisonem

^{◊◊} Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických hodnoceních u pacientů s NDMM, kterým byl podáván lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

+ Vztahuje se pouze na závažné nežádoucí účinky léku

* Spinocelulární karcinom byl hlášen v klinických studiích u pacientů s myelomem dříve léčených lenalidomidem/dexamethasonem v porovnání s kontrolními skupinami

** Spinocelulární karcinom kůže byl hlášen v klinické studii u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem léčených lenalidomidem/dexamethasonem v porovnání s kontrolními skupinami

Souhrn pro monoterapii v tabulce

Následující tabulky jsou odvozeny z údajů získaných z hlavních studií monoterapie myelodysplastických syndromů a lymfomu z pláštěvých buněk.

Tabulka 3. Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích u pacientů s myelodysplastickými syndromy léčených lenalidomidem#

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/četnost	Nežádoucí účinky 3. a 4. Stupně/četnost
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [°]	<u>Velmi časté</u> pneumonie [°] <u>Časté</u> bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [°] , bronchitida
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> trombocytopenie ^{^,°} , neutropenie ^{^,°} , anemie [°] , leukopenie	<u>Velmi časté</u> trombocytopenie ^{^,°} , neutropenie ^{^,°} , anemie [°] , leukopenie <u>Časté</u> febrilní neutropenie ^{^,°}
Endokrinní poruchy	<u>Velmi časté</u> hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> snížení chuti k jídlu <u>Časté</u> přetížení železem, snížení tělesné hmotnosti	<u>Časté</u> hyperglykémie [°] , snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy		<u>Časté</u> změny nálady ^{°,~}
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> závrať, bolest hlavy <u>Časté</u> parestezie	
Srdeční poruchy		<u>Časté</u> akutní infarkt myokardu ^{^,°} , fibrilace síní [°] , srdeční selhání [°]
Cévní poruchy	<u>Časté</u> hypertenze, hematom	<u>Časté</u> žilní tromboembolické příhody, převážně hluboká žilní trombóza a plicní embolie ^{^,°}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> epistaxe [^]	

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/četnost	Nežádoucí účinky 3. a 4. Stupně/četnost
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> průjem ^o , bolest břicha (včetně horní části), nauzea, zvracení, zácpa <u>Časté</u> sucho v ústech, dyspepsie	<u>Časté</u> průjem ^o , nauzea, bolest zubů
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Časté</u> abnormální testy jaterních funkcí	<u>Časté</u> abnormální testy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> vyrážka, suchá kůže, pruritus	<u>Časté</u> vyrážka, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> svalové spasmy, muskuloskeletální bolest (včetně bolesti zad ^o a bolesti končetin), artralgie, myalgie	<u>Časté</u> bolest zad ^o
Poruchy ledvin a močových cest		<u>Časté</u> selhání ledvin ^o
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> únava, periferní edém, příznaky podobné chřipce (včetně pyrexie, kašle, faryngitidy, myalgie, muskuloskeletální bolesti, bolesti hlavy)	<u>Časté</u> pyrexie
Poranění, otravy a procedurální komplikace		<u>Časté</u> pád

[^]Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

^oNežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických studiích léčby myelodysplastických syndromů

~Změněná nálada byla hlášena jako častý závažný nežádoucí účinek ve studii fáze 3 léčby myelodysplastických syndromů; nebyla hlášena jako nežádoucí účinek 3. nebo 4. stupně.

Algoritmus použitý pro zahrnutí do souhrnu údajů o přípravku: všechny nežádoucí účinky vyhovující algoritmu studie fáze 3 jsou zahrnuty do souhrnu údajů o přípravku pro EU. U těchto nežádoucích účinků byla provedena doplňková kontrola četnosti nežádoucích účinků vyhovujících algoritmu studie fáze 2 a v případě, že četnost nežádoucích účinků ve studii fáze 2 byla vyšší než ve studii fáze 3, byl daný účinek zahrnut do souhrnu údajů o přípravku pro EU s touto četností, v jaké se vyskytoval ve studii fáze 2.

Algoritmus použitý pro myelodysplastické syndromy:

- Studie fáze 3 léčby myelodysplastických syndromů (dvojitě zaslepená, bezpečnostní, populační studie, rozdíl mezi lenalidomidem 5/10 mg a placebem při úvodním dávkovacím režimu vyskytující se alespoň u 2 subjektů)
 - všechny nežádoucí účinky související s léčbou u ≥ 5 % subjektů s lenalidomidem a nejméně 2 % rozdíl v podílu mezi lenalidomidem a placebem
 - všechny nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně související s léčbou u 1 % subjektů s lenalidomidem a nejméně 1 % rozdíl v podílu mezi lenalidomidem a placebem
 - všechny závažné nežádoucí účinky související s léčbou u 1 % subjektů s lenalidomidem a nejméně 1 % rozdíl v podílu mezi lenalidomidem a placebem
- Studie fáze 2 léčby myelodysplastických syndromů
 - všechny nežádoucí účinky související s léčbou u ≥ 5 % subjektů léčených lenalidomidem,
 - všechny nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně související s léčbou u 1 % subjektů léčených lenalidomidem,
 - všechny závažné nežádoucí účinky související s léčbou u 1 % subjektů léčených lenalidomidem.

Tabulka 4. Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických studiích u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk léčených lenalidomidem

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/četnost	Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně/četnost
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◊] , nasofaryngitida, pneumonie [◊] <u>Časté</u> sinusitida	<u>Časté</u> bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◊] , pneumonie [◊]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Časté</u> reakce vzplanutí tumoru	<u>Časté</u> reakce vzplanutí tumoru, spinocelulární karcinom ^{^,◊} , basocelulární karcinom ^{^,◊}
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> trombocytopenie [^] , neutropenie ^{^,◊} , leukopenie [◊] , anémie [◊] <u>Časté</u> febrilní neutropenie ^{^,◊}	<u>Velmi časté</u> trombocytopenie [^] , neutropenie ^{^,◊} , anémie [◊] <u>Časté</u> febrilní neutropenie ^{^,◊} , leukopenie [◊]
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> snížení chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti, hypokalemie <u>Časté</u> dehydratace [◊]	<u>Časté</u> dehydratace [◊] , hyponatremie, hypokalcemie
Psychiatrické poruchy	<u>Časté</u> insomnie	
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> dysgeuzie, bolest hlavy, periferní neuropatie	<u>Časté</u> periferní senzorická neuropatie, letargie
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u> vertigo	
Srdeční poruchy		<u>Časté</u> infarkt myokardu (včetně akutního) ^{^,◊} , srdeční selhání
Cévní poruchy	<u>Časté</u> hypotenze [◊]	<u>Časté</u> hluboká žilní trombóza [◊] , plicní embolie ^{^,◊} , hypotenze [◊]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> dušnost [◊]	<u>Časté</u> dušnost [◊]

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/četnost	Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně/četnost
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> průjem, nauzea [◊] , zvracení [◊] , zácpa <u>Časté</u> bolest břicha [◊]	<u>Časté</u> průjem [◊] , bolest břicha [◊] , zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> vyrážka (včetně alergické dermatitidy), pruritus <u>Časté</u> noční pocení, suchá kůže	<u>Časté</u> vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> svalové spasmy, bolest zad <u>Časté</u> artralgie, bolest končetin, svalová slabost [◊]	<u>Časté</u> bolest zad, svalová slabost [◊] , artralgie, bolest končetin
Poruchy ledvin a močových cest		<u>Časté</u> selhání ledvin [◊]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> únava, astenie [◊] , periferní edém, příznaky podobné chřipce (včetně pyrexie [◊] , kašle) <u>Časté</u> zimnice	<u>Časté</u> pyrexie [◊] , astenie [◊] , únava

[^] Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

[◊] Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických studiích léčby lymfomu z pláštěvých buněk:

Algoritmus použitý pro lymfom z pláštěvých buněk:

- Kontrolovaná studie fáze 2 léčby lymfomu z pláštěvých buněk
 - všechny nežádoucí účinky související s léčbou u $\geq 5\%$ subjektů v rameni léčeném lenalidomidem a nejméně 2 % rozdíl v podílu mezi lenalidomidem a kontrolním ramenem
 - všechny nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně související s léčbou u $> 1\%$ subjektů v rameni léčeném lenalidomidem a nejméně 1,0% rozdíl v podílu mezi lenalidomidem a kontrolním ramenem
 - všechny závažné nežádoucí účinky související s léčbou u $> 1\%$ subjektů v rameni léčeném lenalidomidem a nejméně 1,0 % rozdíl v podílu mezi lenalidomidem a kontrolním ramenem
- Jednoramenná studie fáze 2 léčby lymfomu z pláštěvých buněk
 - všechny nežádoucí účinky související s léčbou u $\geq 5\%$ subjektů
 - všechny nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně související s léčbou u 2 nebo více subjektů
 - všechny závažné nežádoucí účinky související s léčbou u 2 nebo více subjektů

Souhrn pro kombinovanou terapii FL v tabulce

Následující tabulka vychází z údajů získaných z hlavních studií (NHL-007 a NHL-008) od pacientů s folikulárním lymfomem, léčených lenalidomidem v kombinaci s rituximabem.

Tabulka 5. Nežádoucí účinky zaznamenané v klinických hodnoceních u pacientů s folikulárním lymfomem, léčených lenalidomidem v kombinaci s rituximabem

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Veškeré nežádoucí účinky / Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4 / Frekvence
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> infekce horních cest dýchacích <u>Časté</u> pneumonie [◇] , chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce močových cest	<u>Časté</u> pneumonie [◇] , sepse [◇] , plicní infekce, bronchitida, gastroenteritida, sinusitida, infekce močových cest, celulitida [◇]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Velmi časté</u> vzplanutí tumoru [^] <u>Časté</u> Spinocelulární karcinom kůže ^{◇, ^, +}	<u>Časté</u> bazocelulární karcinom ^{^, ◇}
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> neutropenie ^{^, ◇} , anémie [◇] , trombocytopenie [^] , leukopenie ^{**} , lymfopenie ^{***}	<u>Velmi časté</u> neutropenie ^{^, ◇} <u>Časté</u> anémie [◇] , trombocytopenie [^] , febrilní neutropenie [◇] , pancytopenie, leukopenie ^{**} , lymfopenie ^{***}
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> snížená chuť k jídlu, hypokalemie <u>Časté</u> hypofosfatemie, dehydratace	<u>Časté</u> dehydratace, hyperkalcemie [◇] , hypokalemie, hypofosfatemie, hyperurikemie
Psychiatrické poruchy	<u>Časté</u> deprese, insomnie	
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> bolest hlavy, závratě <u>Časté</u> periferní sensorická neuropatie, dysgeuzie	<u>Časté</u> synkopa
Srdeční poruchy	<u>Méně časté</u> arytmie [◇]	

Cévní poruchy	<u>Časté</u> hypotenze	<u>Časté</u> plicní embolie ^{^,◇} , hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> dušnost [◇] , kašel <u>Časté</u> bolest orofaryngu, dysfonie	<u>Časté</u> dušnost [◇]
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> bolest břicha [◇] , průjem, zácpa, nauzea, zvracení, dyspepsie <u>Časté</u> bolest v nadbříšku, stomatitida, pocit sucha v ústech	<u>Časté</u> bolest břicha [◇] , průjem, zácpa, stomatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> vyrážka*, pruritus <u>Časté</u> suchá kůže, noční pocení, erytém	<u>Časté</u> vyrážka*, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> svalové spazmy, bolest zad, atalgie <u>Časté</u> bolest končetin, svalová slabost, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest šíje	<u>Časté</u> svalová slabost, bolest šíje
Poruchy ledvin a močových cest		<u>Časté</u> akutní poškození ledvin [◇]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> pyrexie, únava, astenie, periferní edém <u>Časté</u> malátnost, zimnice	<u>Časté</u> únava, astenie

Vyšetření	<p><u>Velmi časté</u> zvýšená hladina alaninaminotransferázy</p> <p><u>Časté</u> pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina bilirubinu v krvi</p>	
------------------	--	--

^Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

Algoritmus použitý pro folikulární lymfom: Kontrolované hodnocení fáze 3:

- Nežádoucí účinky ve studii NHL-007 - všechny nežádoucí účinky související s léčbou u $\geq 5,0$ % pacientů v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem a nejméně o 2,0 % vyšší frekvence (%) v rameni léčeném lenalidomidem ve srovnání s kontrolním ramenem - (bezpečnostní populace)
- Nežádoucí účinky 3./4. stupně ve studii NHL-007 - všechny nežádoucí účinky 3. nebo 4. stupně související s léčbou nejméně u 1,0 % pacientů v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem a nejméně o 1,0 % vyšší frekvence v rameni léčeném lenalidomidem ve srovnání s kontrolním ramenem - (bezpečnostní populace)
- Závažné nežádoucí účinky ve studii NHL-007 - všechny závažné nežádoucí účinky související s léčbou nejméně u 1 % pacientů v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem a nejméně o 1,0 % vyšší frekvence v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s kontrolním ramenem - (bezpečnostní populace)

Jednoramenné hodnocení FL fáze 3:

- Nežádoucí účinky ve studii NHL-008 - všechny nežádoucí účinky související s léčbou u $\geq 5,0$ % pacientů
- Nežádoucí účinky 3./4. stupně ve studii NHL-008 - všechny nežádoucí účinky 3./4. stupně související s léčbou hlášené u $\geq 1,0$ % pacientů
- Závažné nežádoucí účinky ve studii NHL-008 - všechny závažné nežádoucí účinky související s léčbou hlášené u $\geq 1,0$ % pacientů

° Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických hodnoceních léčby folikulárního lymfomu

+Vztahuje se pouze na závažné nežádoucí účinky

*Vyrážka zahrnuje preferované termíny vyrážka a makulopapulózní vyrážka

**Leukopenie zahrnuje preferované termíny leukopenie a snížený počet leukocytů

***Lymfopenie zahrnuje preferované termíny lymfopenie a snížený počet lymfocytů

Souhrn nežádoucích účinků po uvedení přípravku na trh v tabulce

Kromě výše uvedených nežádoucích účinků zjištěných v pivotních klinických studiích, je následující tabulka odvozena z údajů shromážděných po uvedení přípravku na trh.

Tabulka 6. Nežádoucí účinky zaznamenané při použití po uvedení přípravku na trh u pacientů léčených lenalidomidem

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/četnost	Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně/četnost
Infekce a infestace	<u>Není známo</u> virové infekce, včetně herpes zoster a reaktivace viru hepatitidy B	<u>Není známo</u> virové infekce, včetně herpes zoster a reaktivace viru hepatitidy B
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		<u>Vzácné</u> syndrom nádorového rozpadu
Poruchy krve a lymfatické tkáně	<u>Není známo</u> získaná hemofilie	

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/četnost	Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně/četnost
Poruchy imunitního systému	<u>Vzácné</u> anafylaktická reakce^ <u>Není známo</u> reakce transplantovaného solidního orgánu	<u>Vzácné</u> anafylaktická reakce^
Endokrinní poruchy	<u>Časté</u> hypertyreóza	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Méně časté</u> plicní hypertenze	<u>Vzácné</u> plicní hypertenze <u>Není známo</u> intersticiální pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		<u>Není známo</u> pankreatitida, gastrointestinální perforace (včetně divertikulární perforace, perforace tenkého a tlustého střeva)^
Poruchy jater žlučových cest	<u>Není známo</u> akutní selhání jater^, toxická hepatitida^, cytolytická hepatitida^, cholestatická hepatitida^, smíšená cytolytická/cholestatická hepatitida^	<u>Není známo</u> akutní selhání jater^, toxická hepatitida^
Poruchy kůže a podkožní tkáně		<u>Méně časté</u> angioedém <u>Vzácné</u> Stevens-Johnsonův syndrom^, toxická epidermální nekrolýza^ <u>Není známo</u> leukocytoklastická vaskulitida, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky^

^Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/četnost	Nežádoucí účinky 3. a 4. stupně/četnost
--	----------------------------------	---

Popis vybraných nežádoucích účinků

Teratogenita

Lenalidomid je strukturálně podobný thalidomidu. Thalidomid je známá lidská teratogenní léčivá látka, která způsobuje těžké a život ohrožující vrozené vady. U opic lenalidomid způsoboval malformace podobné malformacím popsáným u thalidomidu (viz body 4.6 a 5.3). Pokud je lenalidomid užíván během těhotenství, očekávají se u člověka teratogenní účinky lenalidomidu.

Neutropenie a trombocytopenie

- *Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří podstoupili ASCT, léčení udržovací dávkou lenalidomidu*

Léčba udržovací dávkou lenalidomidu po ASCT je spojována s vyšší četností výskytu neutropenie 4. stupně v porovnání s placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 16,4 % vs. 0,7 % ve studii IFM 2005-02). Nežádoucí účinky související s léčbou v podobě neutropenie, které vedly k ukončení léčby lenalidomidem, byly hlášeny u 2,2 % pacientů ve studii CALGB 100104 a 2,4 % pacientů ve studii IFM 2005-02. V obou studiích byla febrilní neutropenie 4. stupně hlášena s obdobnou četností ve skupinách léčených udržovací dávkou lenalidomidu v porovnání se skupinami léčenými placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 0,3 % vs. 0 % ve studii IFM 2005-02).

Léčba udržovací dávkou lenalidomidu po ASCT je spojována s vyšší četností výskytu trombocytopenie 3. a 4. stupně oproti placebo v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs. 4,1 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 13,0 % vs. 2,9 % ve studii IFM 2005-02).

- *Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem*

Ve studii SWOG S0777 byla ve skupině RVd pozorována neutropenie 4. stupně v menší míře než v kontrolní skupině Rd (2,7 % oproti 5,9 %). Febrilní neutropenie 4. stupně byla hlášena ve skupině RVd i Rd s obdobnou četností (0,0 % oproti 0,4 %).

Trombocytopenie 3. nebo 4. stupně byla pozorována s vyšší četností ve skupině RVd ve srovnání s kontrolní skupinou Rd (17,2 % oproti 9,4 %).

- *Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s dexamethasonem*

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem je spojena s nižší četností neutropenie 4. stupně (8,5 % u Rd a Rd18) v porovnání s MPT (15 %). Febrilní neutropenie 4. stupně byla pozorována nepravidelně (0,6 % u Rd a Rd18 v porovnání s 0,7 % u MPT).

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem je spojena s nižší četností trombocytopenie 3. a 4. stupně (8,1 % u Rd a Rd18) v porovnání s MPT (11 %).

- *Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, léčení lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem*

Kombinace lenalidomidu s melfalanem a prednisonem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem je spojena s vyšší četností neutropenie 4. stupně (34,1 % u MPR+R/MPR+p) v porovnání s MPp+p (7,8 %). Byla pozorována vyšší četnost febrilní neutropenie 4. stupně (1,7 % u MPR+R/MPR+p v porovnání s 0,0 % u MPp+p).

Kombinace lenalidomidu s melfalanem a prednisonem u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem je spojena s vyšší četností trombocytopenie 3. a 4. stupně (40,4 % u MPR+R/MPR+p) v porovnání s MPp+p (13,7 %).

- *Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou předchozí terapií*

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem neutropenie 4. stupně (5,1 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem, v porovnání s 0,6 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason). Občas byly pozorovány případy febrilní neutropenie 4. stupně (0,6 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem oproti 0,0 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason).

Kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem je spojena s vyšším výskytem trombocytopenie 3. a 4. stupně (9,9 % a 1,4 % u pacientů léčených lenalidomidem/dexamethasonem, v porovnání s 2,3 % a 0,0 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason).

- *Pacienti s myelodysplastickými syndromy*

U pacientů s myelodysplastickými syndromy je lenalidomid spojen s vyšším výskytem neutropenie 3. nebo 4. stupně (74,6 % u pacientů léčených lenalidomidem oproti 14,9 % u pacientů užívajících placebo ve studii fáze 3). Epizody febrilní neutropenie 3. nebo 4. stupně byly pozorovány u 2,2 % pacientů léčených lenalidomidem oproti 0,0 % u pacientů užívajících placebo. Lenalidomid je spojen s vyšším výskytem trombocytopenie 3. nebo 4. stupně (37 % u pacientů léčených lenalidomidem oproti 1,5 % u pacientů užívajících placebo ve studii fáze 3).

- *Pacienti s lymfomem z plášťových buněk*

U pacientů s lymfomem z plášťových buněk je léčba lenalidomidem spojena s vyšším výskytem neutropenie 3. nebo 4. stupně (43,7 % u pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání s 33,7 % u pacientů z kontrolního ramene ve studii fáze 2). Epizody febrilní neutropenie 3. nebo 4. stupně byly pozorovány u 6,0 % pacientů léčených lenalidomidem ve srovnání s 2,4 % u pacientů z kontrolního ramene.

- *Pacienti s folikulárním lymfomem*

Kombinace lenalidomidu s rituximabem je v populaci s folikulárním lymfomem spojena s vyšším výskytem neutropenie 3. nebo 4. stupně (50,7 % u pacientů léčených lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s 12,2 % u pacientů užívajících placebo/rituximab). Všechny neutropenie 3. nebo 4. stupně byly reverzibilní po přerušení podávání přípravku, snížení dávky a/nebo poskytnutí podpůrné péče zahrnující

růstové faktory. Navíc byla zřídka pozorována febrilní neutropenie (2,7 % u pacientů léčených lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s 0,7 % u pacientů užívajících placebo/rituximab).

Podávání lenalidomidu v kombinaci s rituximabem je také spojováno s vyšším výskytem trombocytopenie 3. nebo 4. stupně (1,4 % u pacientů léčených lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s 0 % u pacientů užívajících placebo/rituximab).

Žilní tromboembolie

Zvýšené riziko hluboké žilní trombózy a plicní embolie je spojeno s používáním kombinace lenalidomidu s dexamethasonem u pacientů s mnohočetným myelomem a v menší míře u pacientů léčených lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem, nebo u pacientů s mnohočetným myelomem, s myelodysplastickými syndromy a lymfomem z plášťových buněk léčených lenalidomidem v monoterapii (viz bod 4.5).

Současné podávání přípravků podporujících erytropoezu nebo předchozí hluboká žilní trombóza v anamnéze mohou u těchto pacientů také zvýšit riziko trombózy.

Infarkt myokardu

U pacientů užívajících lenalidomid byl popsán infarkt myokardu, zejména u pacientů se známými rizikovými faktory.

Hemoragické poruchy

Hemoragické poruchy jsou vyjmenované pod příslušnými následujícími třídami orgánových systémů: poruchy krve a lymfatického systému; poruchy nervového systému (intrakraniální krvácení); respirační, hrudní a mediastinální poruchy (epistaxe); gastrointestinální poruchy (krvácení dásní, hemoroidální krvácení, krvácení z konečníku); poruchy ledvin a močových cest (hematurie); poranění, otravy a procedurální komplikace (kontuze), a cévní poruchy (ekchymóza).

Alergické reakce a závažné kožní reakce

V souvislosti s použitím lenalidomidu byly hlášeny případy alergických reakcí zahrnující angioedém, anafylaktickou reakci a případy závažných kožních reakcí zahrnující SJS, TEN a DRESS. V literatuře byly popsány případy zkřížených reakcí mezi lenalidomidem a thalidomidem. Pacientům se závažnou vyrážkou spojenou s léčbou thalidomidem v anamnéze nemá být lenalidomid podáván (viz bod 4.4).

Další primární malignity

V klinických studiích u již dříve léčených pacientů s myelomem, kteří byli léčeni kombinací lenalidomid/dexamethason ve srovnání s kontrolními skupinami, se vyskytují hlavně bazocelulární a spinocelulární karcinomy kůže.

Akutní myeloidní leukemie

- *Mnohočetný myelom*

V klinických studiích léčby nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu u pacientů, kterým byl podán lenalidomid v kombinaci s melfalanem nebo bezprostředně po HDM/ASCT, byly pozorovány případy AML (viz bod 4.4). Toto zvýšení nebylo pozorováno v klinických studiích nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu u pacientů, kterým byl lenalidomid podáván v kombinaci s dexamethasonem v porovnání s thalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem.

- *Myelodysplastické syndromy*

Výchozí proměnné, včetně komplexní cytogenetiky a mutace TP53, jsou spojeny s progresí do AML u pacientů, kteří jsou závislí na transfuzi a mají abnormalitu delece 5q (viz bod 4.4).

Odhadované 2leté kumulativní riziko progresu do AML bylo u pacientů s abnormalitou izolované delece 5q 13,8 %, ve srovnání se 17,3 % u pacientů s delecí 5q a jednou další cytogenetickou abnormalitou a 38,6 % u pacientů s komplexním karyotypem.

V post-hoc analýze údajů z klinické studie lenalidomidu u myelodysplastických syndromů byl odhadovaný 2letý výskyt progresu do AML 27,5 % u pacientů s IHC-p53 pozitivitou a 3,6 % u pacientů s IHC-p53 negativitou ($p = 0,0038$). U pacientů s IHC-p53 pozitivitou byla pozorována nižší míra progresu do AML u těch pacientů, kteří dosáhli odpovědi při nezávislosti na transfuzi (11,1 %) než u pacientů bez odpovědi (34,8 %).

Poruchy funkce jater

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh (frekvence není známa): akutní selhání jater a cholestáza (v obou případech potenciálně fatální), toxická hepatitida, cytolytická hepatitida a smíšená cytolytická/cholestatická hepatitida.

Rhabdomyolýza

Byly pozorovány vzácné případy rhabdomyolýzy, některé z nich souvisely s podáním lenalidomidu se statinem.

Poruchy štítné žlázy

Byly hlášeny případy hypotyreózy a hypertyreózy (viz bod 4.4 Poruchy štítné žlázy).

Reakce vzplanutí tumoru (TFR) a syndrom nádorového rozpadu (TLS)

Ve studii MCL-002 zaznamenalo TFR přibližně 10 % pacientů léčených lenalidomidem v porovnání s 0 % pacientů v kontrolním ramenu. Většina případů se vyskytla v 1. cyklu, všechny případy byly hodnoceny jako související s léčbou a většina hlášení byla 1. nebo 2. stupně. TRF mohou být ohroženi pacienti s vysokým MIPI v době diagnózy nebo zasaženými lymfatickými uzlinami (*bulky disease*) (minimálně jedna léze s nejdelším průměrem ≥ 7 cm) před zahájením léčby. Ve studii MCL-002 byl TLS zaznamenán u jednoho pacienta v každém z obou léčebných ramen. V podpůrné studii MCL-001 zaznamenalo TFR přibližně 10 % subjektů; všechna hlášení měla závažnost 1. nebo 2. stupně a byla hodnocena jako související s léčbou. Většina případů se vyskytla v 1. cyklu. Ve studii MCL-001 nebyl hlášen žádný výskyt TLS (viz bod 4.4).

Ve studii NHL-007 bylo TFR hlášeno u 19/146 (13,0 %) pacientů v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem oproti 1/148 (0,7 %) pacientů v rameni placebo/rituximab. Většina případů TFR (18 z 19) hlášených v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem se vyskytla během prvních dvou cyklů léčby. Jeden pacient s FL v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem zaznamenal příhodu TFR 3. stupně oproti žádné příhodě u pacientů v rameni užívajícím placebo/rituximab. Ve studii NHL-008 zaznamenalo TFR 7/177 (4,0 %) pacientů s FL; (3 hlášení byla 1. stupně a 4 hlášení byla 2. stupně závažnosti); přičemž 1 hlášení bylo považováno za závažné. Ve studii NHL-007 se TLS vyskytla u 2 pacientů s FL (1,4 %) v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem a u žádného pacienta s FL v rameni užívajícím placebo/rituximab; ani jeden pacient neměl příhodu 3. nebo 4. stupně. Ve studii NHL-008 se TLS vyskytla u 1 pacienta s FL (0,6 %). Tato jediná příhoda byla rozpoznána jako závažná nežádoucí reakce 3. stupně. Ve studii NHL-007 nemusela být u žádného pacienta přerušena léčba lenalidomidem/rituximabem z důvodu TFR nebo TLS.

Gastrointestinální poruchy

V průběhu léčby lenalidomidem byly hlášeny perforace v gastrointestinálním traktu. Perforace v gastrointestinálním traktu mohou vést ke komplikacím ve formě sepse a mohou být spojeny s fatálními následky.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Přestože byli ve studiích ověřujících vhodný rozsah dávek někteří pacienti vystaveni dávkám až 150 mg, a ve studiích s jednorázovou dávkou byli někteří pacienti vystaveni dávkám až 400 mg, neexistují specifické zkušenosti s léčbou předávkování lenalidomidem. Toxicita limitující dávku v těchto studiích byla v podstatě hematologického rázu. V případě předávkování se doporučuje zajistit podpůrnou péči.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, jiná imunosupresiva. ATC kód: L04AX04.

Mechanismus účinku

Lenalidomid se váže přímo na cereblon, komponentu enzymového komplexu cullin-RING E3 ubikvitin ligázy, zahrnující protein vážící poškozené 1 deoxyribonukleové kyseliny (DNA), cullin 4 (CUL4) a regulátor cullinů 1 (Roc1). V hematopoetických buňkách lenalidomid vazbou na cereblon zvyšuje vazbu substrátových proteinů Aiolos a Ikaros, lymfoidních transkripčních faktorů, což vede k jejich ubikvitinaci a následné degradaci, což má přímé cytotoxické a imunomodulační následky.

Konkrétně lenalidomid inhibuje proliferaci a zvyšuje apoptózu některých hematopoetických nádorových buněk (včetně plazmatických nádorových buněk MM, nádorových buněk folikulárního lymfomu a buněk s delecí na chromozomu 5), zvyšuje imunitu zprostředkovanou T buňkami a NK (Natural Killer) buňkami a zvyšuje počet NK, T a NK T buněk. U myelodysplastických syndromů s delecí (5q) lenalidomid selektivně inhibuje abnormální klony zvýšením apoptózy buněk s delecí (5q). Kombinace lenalidomidu a rituximabu zvyšuje u buněk folikulárního lymfomu buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách (antibody dependent cellular cytotoxicity, ADCC) a přímou apoptózu nádoru. Mechanismus účinku lenalidomidu také zahrnuje další účinky, např. antiangiogenní a proerythropoetické vlastnosti. Lenalidomid inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk a vytvářením vlásečnic, zvyšuje produkci fetálního hemoglobinu CD34+ hematopoetickými kmenovými buňkami a inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α a IL-6) monocytů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu byla vyhodnocena v šesti studiích fáze 3 u nově diagnostikovaných mnohočetných myelomů a ve dvou studiích fáze 3 u relabovaného refrakterního

mnohočetného myelomu, jedné studie fáze 3 a jedné studie fáze 2 u myelodysplastického syndromu, jedné studie fáze 2 u lymfomu z plášťových buněk a jedné studie fáze 3 a jedné studie fáze 3b u iNHL, jak je popsáno níže.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom

- *Udržovací léčba lenalidomidem u pacientů, kteří podstoupili ASCT*

Bezpečnost a účinnost udržovací dávky lenalidomidu byly hodnoceny ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, dvouramenných, placebem kontrolovaných studiích fáze 3 s paralelními skupinami: CALGB 100104 a IFM 2005-02.

CALGB 100104

Vhodnými kandidáty byli pacienti ve věku 18 až 70 let s aktivním MM, vyžadujícím léčbu, u kterých dříve po iniciální léčbě nenastala progresse.

Během 90 – 100 dní po ASCT byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 buď k léčbě udržovací dávkou lenalidomidu nebo k užívání placeba v udržovací léčbě. Udržovací dávka byla 10 mg jednou denně v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů (zvýšená až na 15 mg jednou denně po 3 měsících v případě absence toxicity limitující dávku) a léčba pokračovala až do progresse onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo přežití bez progresse (PFS) od randomizace do data progresse nebo úmrtí, (cokoliv nastane dříve); studie nebyla nastavena pro cílový parametr celkového přežití. Celkem bylo randomizováno 460 pacientů: 231 pacientů k užívání lenalidomidu a 229 pacientů k užívání placeba. Demografické charakteristiky a charakteristiky vztahující se k onemocnění pacientů byly v obou ramenech vyrovnané.

Studie byla odslepena na doporučení výboru pro monitorování dat po překonání prahové hodnoty pro předem plánovanou prozatímní analýzu PFS. Po odslepení bylo pacientům ve větvi s placebem umožněno přejít do druhé větve a užívat lenalidomid před progresí onemocnění.

Výsledky PFS při odslepení po plánované předběžné analýzy s uzavírkou dat k 17. prosinci 2009 (15,5 měsíců následného sledování) ukázaly 62% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí ve prospěch lenalidomidu (HR = 0,38; 95 % CI 0,27; 0,54; $p < 0,001$). Medián celkového PFS byl 33,9 měsíců (95 % CI NE; NE) ve skupině užívající lenalidomid versus 19,0 měsíců (95 % CI 16,2; 25,6) ve skupině užívající placebo.

Přínos z hlediska PFS byl pozorován jak v podskupině pacientů s úplnou odpovědí (CR), tak i v podskupině pacientů, kteří CR nedosáhli.

V tabulce 7 jsou uvedeny výsledky studie s uzavírkou dat k 1. únoru 2016:

Tabulka 7: Souhrn údajů celkové účinnosti

	Lenalidomid (n = 231)	Placebo (n = 229)
PFS hodnocené zkoušejícím		
Medián ^a doby PFS, měsíce (95% CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95% CI] ^c ; hodnota p ^d	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
PFS2^e		
Medián ^a doby PFS2, měsíce (95% CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95% CI] ^c ; hodnota p ^d	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	

Celkové přežití		
Medián ^a doby OS, měsíce (95% CI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
Výskyt přežití po 8 letech, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95% CI] ^c ; hodnota p ^d	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	
Následné pozorování		
Medián ^f (min, max), měsíce: všichni přežívající pacienti	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; max = maximum; min = minimum; NE = nelze stanovit; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresse nemoci;

^a Medián je založený na Kaplan-Meierově odhadu.

^b 95 % CI okolo mediánu.

^c Založené na Coxově modelu proporcionálních rizik porovnávajícím funkce rizik spojených s indikovanými léčebnými skupinami.

^d p-hodnota je založená na nerozvrstveném log-rank testu Kaplan-Meierovy křivky rozdílů mezi indikovanými léčebnými skupinami.

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

^f Medián následného sledování po ASCT pro všechny přeživší pacienty.

Uzavírky údajů: 17. prosince 2009 a 1. února 2016

IFM 2005-02

Vhodnými kandidáty byli diagnostikovaní pacienti ve věku < 65 let, kteří podstoupili léčbu ASCT a dosáhli odpovědi alespoň v podobě stabilního onemocnění v období zlepšení hematologických parametrů. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 buď k léčbě udržovací dávkou lenalidomidu nebo k užívání placeba v udržovací léčbě. Po 2 cyklech konsolidace lenalidomidem (25 mg/den v 1. až 21. den 28denního cyklu) byla udržovací dávka 10 mg jednou denně v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů, zvýšená až na 15 mg jednou denně po 3 měsících v případě absence toxicity limitující dávku. Léčba měla pokračovat až do progresse onemocnění.

Primárním cílovým parametrem bylo PFS definované od randomizace do data progresse nebo úmrtí, (cokoli nastane dříve); studie nebyla nastavena pro cílový parametr celkového přežití. Celkem bylo randomizováno 614 pacientů: 307 pacientů k užívání lenalidomidu a 307 pacientů k užívání placeba.

Studie byla odslepena na doporučení výboru pro monitorování dat po překonání prahové hodnoty pro předem plánovanou prozatímní analýzu PFS. Po odslepení pacienti užívající placebo nepřecházeli na léčbu lenalidomidem před progresí onemocnění. Léčba ve skupině užívající lenalidomid byla přerušena v rámci proaktivního bezpečnostního opatření poté, co byla pozorována nerovnováha v SPM (viz bod 4.4).

Výsledky PFS při odslepení po plánované předběžné analýze s uzavírkou dat k 7. červenci 2010 (31,4 měsíců následného sledování) ukázaly 48% snížení rizika progresse onemocnění nebo úmrtí ve prospěch lenalidomidu: (HR = 0,52; 95 % CI 0,41; 0,66; p < 0,001). Medián celkového PFS byl 40,1 měsíců (95 % CI 35,7; 42,4) ve skupině užívající lenalidomid versus 22,8 měsíců (95 % CI 20,7; 27,4) ve skupině užívající placebo.

Přínos z hlediska PFS v podskupině pacientů s úplnou odpovědí (CR) byl menší než v podskupině pacientů, kteří CR nedosáhli.

Aktualizovaná hodnota PFS s použitím uzavírky ke dni 1. února 2016 (96,7 měsíců následného sledování) nadále ukazuje výhodu PFS: HR = 0,57 (95 % CI 0,47; 0,68; p < 0,001). Medián celkového PFS byl 44,4 měsíců (39,6; 52,0) ve skupině užívající lenalidomid versus 23,8 měsíců (95 % CI 21,2; 27,3) ve skupině užívající placebo. Pro PFS2 byla pozorovaná hodnota HR 0,80 (95 % CI 0,66; 0,98; p = 0,026) pro lenalidomid versus placebo. Medián celkového PFS2 byl 69,9 měsíců (95 % CI 58,1; 80,0) ve skupině užívající lenalidomid versus 58,4 měsíců (95 % CI 51,1; 65,0) ve skupině užívající placebo. Pro OS byla pozorovaná hodnota HR 0,90: (95 % CI 0,72; 1,13; p = 0,355) pro lenalidomid versus placebo. Medián celkového času přežití byl 105,9 měsíců (95 % CI 88,8; NE) ve skupině

užívající lenalidomid versus 88,1 měsíců (95 % CI 80,7; 108,4) ve skupině užívající placebo.

- *Lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci kmenových buněk.*

Studie SWOG S0777 hodnotila přidání bortezomibu k základnímu lenalidomidu a dexamethasonu, jako iniciační léčbě, s následným pokračováním Rd až do progresu onemocnění u pacientů s dříve neléčeným mnohočetným myelomem, kteří buď nebyli vhodnými kandidáty k transplantaci nebo byli vhodnými kandidáty, ale nebyla u nich zamýšlena okamžitá transplantace.

Pacientům ve skupině dostávající lenalidomid, bortezomib a dexamethason (RVd) byl podáván perorálně lenalidomid 25 mg/den 1. až 14. den, intravenózně bortezomib 1,3 mg/m² 1., 4., 8. a 11. den a perorálně dexamethason 20 mg/den 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. a 12. den opakovaných 21denních cyklů až po dobu osmi 21denních cyklů (24 týdnů). Pacientům ve skupině užívající lenalidomid a dexamethason (Rd) byl podáván perorálně lenalidomid 25 mg/den 1. až 21. den a perorálně dexamethason 40 mg/den 1., 8., 15. a 22. den opakovaných 28denních cyklů až po dobu šesti 28denních cyklů (24 týdnů). Pacienti v obou skupinách pokračovali v užívání Rd: perorálně lenalidomid 25 mg/den 1. až 21. den a perorálně dexamethason 40 mg/den 1., 8., 15. a 22. den opakovaných 28denních cyklů. Léčba pokračovala do progresu onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo přežití bez progresu (PFS – progression free survival). Do studie bylo zahrnuto celkově 523 pacientů, s 263 pacienty randomizovanými do RVd a 260 pacienty randomizovanými do Rd. Demografické základní charakteristiky a základní charakteristiky související s onemocněním byly u pacientů mezi skupinami dobře vyvážené.

Výsledky PFS, hodnocené Nezávislou revizní a posudkovou komisí IRAC (Independent Response Adjudication Committee), vykazovaly v době primární analýzy, s datem uzávěrky údajů 5. listopadu 2015 (50,6 měsíce následného sledování), 24% snížení rizika progresu onemocnění nebo úmrtí ve prospěch RVd (HR = 0,76; 95% CI 0,61; 0,94; p = 0,010). Medián celkového PFS byl 42,5 měsíce (95% CI 34,0; 54,8) ve skupině užívající RVd oproti 29,9 měsíce (95% CI 25,6; 38,2) ve skupině Rd. Přínos byl pozorován bez ohledu na vhodnost kandidáta k transplantaci kmenových buněk.

V tabulce 8 jsou uvedeny výsledky studie, s datem uzávěrky údajů 1. prosince 2016, kde byl medián doby následného sledování pro všechny přeživší pacienty 69,0 měsíců. Přínos ve prospěch RVd byl pozorován bez ohledu na vhodnost kandidáta k transplantaci kmenových buněk.

Tabulka 8. Souhrn údajů celkové účinnosti

	Iniciální léčba	
	RVd (3týdenní cykly × 8) (n = 263)	Rd (4týdenní cykly × 6) (n = 260)
PFS (měsíce) posouzené IRAC		
Medián ^a času PFS, měsíce (95% CI) ^b	41,7 (33,1; 51,5)	29,7 (24,2; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,76 (0,62; 0,94); 0,010	
Celkové přežití (měsíce)		
Medián ^a času OS, měsíce (95% CI) ^b	89,1 (76,1; NE)	67,2 (58,4; 90,8)
HR [95% CI] ^c ; p-hodnota ^e	0,72 (0,56; 0,94); 0,013	
Odpověď ^f – n (%)		
Celková odpověď: CR, VGPR nebo PR	199 (75,7)	170 (65,4)

≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Následné sledování (měsíce)		
Medián ^c (min, max): všichni pacienti	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; max = maximum; min = minimum; NE = nestanovitelné; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresce; CR = kompletní odpověď; PR = parciální odpověď; VGPR = velmi dobrá parciální odpověď

^a Medián je založený na Kaplanově-Meierově odhadu.

^b Dvoustranný 95% CI okolo mediánu doby.

^c Založené na nestratifikovaném Coxově modelu proporcionálních rizik porovnávajícím funkce rizik spojených s léčebnými skupinami (RVd:Rd).

^d p-hodnota je založená na nestratifikovaném log-rank testu.

^e Medián doby následného sledování byl vypočítán od data randomizace.

Datum uzávěrky údajů: 1. prosince 2016

Aktualizované výsledky OS, s datem uzávěrky údajů 1. května 2018 (medián doby následného sledování přeživších pacientů 84,2 měsíce), nadále vykazovaly vyšší OS ve prospěch RVd: HR = 0,73 (95% CI 0,57; 0,94; p=0,014). Podíl žijících pacientů po 7 letech byl 54,7 % ve skupině RVd oproti 44,7 % ve skupině Rd.

- *Lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci kmenových buněk.*

Bezpečnost a účinnost lenalidomidu byla hodnocena v multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 3 se 3 rameny (MM-020) pacientů ve věku 65 let a starších nebo, pokud byli mladší 65 let, nebyli kandidáty k transplantaci kmenových buněk, protože transplantaci kmenových buněk zamítli nebo pro ně transplantace kmenových buněk není dostupná z cenového nebo jiného důvodu. Studie (MM-020) porovnávala lenalidomid a dexamethason (Rd) podávaný po dvě různě dlouhá časová období (tj. do progresse onemocnění [skupina Rd] nebo až po osmnáct 28denních cyklů [72 týdnů, skupina Rd18]) s melfalanem, prednisonem a thalidomidem (MPT) po maximální dobu dvanácti 42denních cyklů (72 týdnů). Pacienti byli randomizováni (1:1:1) do 1 ze 3 léčebných ramen. Pacienti byli rozdělení v randomizovaném režimu podle věku (≤75 versus >75 let), stadia (ISS stadia I a II versus stadium III), a země.

Pacientům v ramenech Rd a Rd18 bylo podáváno 25 mg lenalidomidu jednou denně 1. až 21. den 28denního cyklu dle protokolu. Dexamethason 40 mg byl podáván jednou denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu. Počáteční dávka a režim pro skupiny Rd a Rd18 byly upraveny dle věku a renální funkce (viz bod 4.2). Pacientům starším 75 let byla podávána dávka dexamethasonu 20 mg denně 1., 8., 15. a 22. den každého 28denního cyklu. Všem pacientům byla během studie profylakticky podávána antikoagulancia (nízkomolekulární heparin, warfarin, heparin, nízká dávka kyseliny acetylsalicylové).

Primárním cílovým parametrem účinnosti v této studii bylo PFS. Do studie bylo zařazeno celkem 1623 pacientů, s 535 pacienty randomizovanými do Rd, 541 pacienty randomizovanými do Rd18 a 547 pacienty randomizovanými do MPT. Demografické parametry a charakteristiky vztahující se k onemocnění pacientů na začátku studie byly ve 3 ramenech vyrovnané. Všeobecně měli pacienti zařazení do studie pokročilá stadia onemocnění: z celkové populace ve studii mělo 41 % pacientů ISS stadium III, 9 % mělo závažnou renální nedostatečnost (clearance kreatininu ([Cl_{cr}] < 30 ml/min). Medián věku byl 73 ve 3 ramenech.

V tabulce 9 jsou uvedeny výsledky aktualizované analýzy PFS, PFS2 a OS s uzavírkou dat k 3. březnu 2014, kde byl medián doby sledování všech přežívajících pacientů 45,5 měsíců:

Tabulka 9. Souhrn údajů celkové účinnosti

	Rd (n = 535)	Rd18 (n = 541)	MPT (n = 547)
--	-------------------------	---------------------------	--------------------------

PFS hodnocené zkoušejícím - (měsíce)			
Medián ^a doby PFS, měsíce (95% CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
HR [95% CI] ^c ; hodnota p ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86, 1,14); 0,866		
PFS2^e - (měsíce)			
Medián ^a doby PFS2, měsíce (95% CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95% CI] ^c ; hodnota p ^d			
Rd vs MPT	0,74 (0,63; 0,86); <0,001		
Rd vs Rd18	0,92 (0,78; 1,08); 0,316		
Rd18 vs MPT	0,80 (0,69; 0,93); 0,004		
Celkové přežití (měsíce)			
Medián ^a doby OS, měsíce (95% CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
HR [95% CI] ^c ; hodnota p ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Následné pozorování (měsíce)			
Medián ^f (min, max): všichni pacienti	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Odpověď myelomu^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Celková odpověď: CR, VGPR nebo PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trvání odpovědi - (měsíce)^h			
Medián ^a (95% CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

AMT = antimyelomová terapie; CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; d = nízkodávkový dexamethason; HR = poměr rizik; IMWG = mezinárodní pracovní skupina pro myelomy (International Myeloma Working Group); IRAC = nezávislá komise pro posuzování odpovědi (Independent Response Adjudication Committee); M = melfalan; max = maximum; min = minimum; NE = nestanovitelné; OS = celkové přežití; P = prednison; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná odpověď; R = lenalidomid; Rd = Rd podaný až do zdokumentování progresu onemocnění; Rd18 = Rd podávané po dobu ≤ 18 cyklů; SE = standardní chyba; T = thalidomid; VGPR = velmi dobrá částečná odpověď; vs = versus.

^a Medián je založený na Kaplan-Meierově odhadu.

^b 95 % CI okolo mediánu.

^c Založené na Coxově modelu proporcionálních rizik spojených s indikovanými léčebnými skupinami.

^d hodnota p je založená na nerozvrstveném log-rank testu Kaplan-Meierovy křivky rozdílů mezi indikovanými skupinami.

^e Explorativní cílový parametr (PFS2)

^f Medián je jednorozměrná statistika bez cenzorované úpravy.

^g Nejlepší odhad rozhodné odpovědi po dobu léčebné fáze klinické studie (pro definici každé kategorie odezvy, uzavírka údajů = 24. května 2013).

^h Uzavírka údajů 24. května 2013.

- *Lenalidomid v kombinaci s melfalanem a prednisonem následovaný udržovací terapií u pacientů, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci*

Bezpečnost a účinnost lenalidomidu byla posuzována v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii (MM-015) fáze 3, se 3 paralelními rameny u pacientů, kterým bylo 65 let nebo více a jejich hladina sérového kreatininu byla < 2,5 mg/dl. Studie porovnávala lenalidomid v kombinaci s melfalanem a prednisonem (MPR) s nebo bez udržovací terapie lenalidomidem až do progresu onemocnění s melfalanem a prednisonem po dobu maximálně 9 cyklů. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do jednoho ze 3 léčebných ramen. Pacienti byli náhodně rozděleni dle věku (75 vs. > 75 let) a stadia (ISS, stadium I a II vs. stadium III).

Tato studie zkoumala použití kombinované terapie MPR (melfalan 0,18 mg/kg perorálně 1. až 4. den opakovaných 28denních cyklů; prednison 2 mg/kg perorálně 1. až 4. den opakovaných 28denních cyklů; a lenalidomid 10 mg/den perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů) k indukční terapii, až po 9 cyklů. Pacienti, kteří dokončili 9 cyklů nebo nebyli schopni dokončit 9 cyklů kvůli intoleranci, přešli na udržovací terapii zahájenou lenalidomidem 10 mg perorálně 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů až do progresu onemocnění.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v této studii bylo PFS. Do studie bylo zařazeno celkem 459 pacientů, se 152 pacienty randomizovanými do MPR+R, 153 do MPR+p a 154 pacienty randomizovanými do MPp+p. Demografické parametry a charakteristiky vztahující se k onemocnění pacientů byly ve 3 skupinách vyrovnané: především přibližně 50 % pacientů zařazených do každého ramene mělo následující charakteristiky: ISS stadium III, clearance kreatininu < 60 ml/min. Medián věku byl 71 ve skupinách MPR+R a MPR+p a 72 ve skupině MPp+p.

V tabulce 10 jsou uvedeny výsledky analýzy PFS, PFS2, OS s uzavírkou dat v dubnu 2013, kde byl medián doby sledování všech přežívajících pacientů 62,4 měsíce.

Tabulka 10. Souhrn údajů celkové účinnosti

	MPR+R (n = 152)	MPR+p (n = 153)	MPp +p (n = 154)
PFS hodnocené zkoušejícím - (měsíce)			
Medián ^a doby PFS, měsíce (95% CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% CI]; hodnota p			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60, 1,01); 0,059		
PFS2 - (měsíce) [□]			
Medián ^a doby PFS2, měsíce (95% CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% CI]; hodnota p			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Celkové přežití (měsíce)			
Medián ^a doby OS, měsíce (95% CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% CI]; hodnota p			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Následné pozorování (měsíce)			

Medián (min, max): všichni pacienti	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Odpověď myelomu hodnocená zkoušejícím n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabilní nemoc (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Nehodnotitelná odpověď (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trvání odpovědi hodnocené zkoušejícím (CR+PR) - (měsíce)			
Medián ^a (95% CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; HR = poměr rizika; M = melfalan; NE = neodhadnutelné; OS = celkové přežití; p = placebo; P = prednison; PD = pokročilé onemocnění; PR = částečná odpověď; R = lenalidomid; SD = stabilní onemocnění, VGPR = velmi dobrá částečná odpověď.

^a Medián je založen na Kaplan-Meierově odhadu.

[†]PFS2 (exploratorní cílový parametr) byl pro všechny pacienty (ITT) definovaný jako čas od randomizace do začátku 3. linie antimyelomové terapie (AMT) nebo úmrtí všech randomizovaných pacientů.

Podpůrné studie nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu

Otevřená, randomizovaná, multicentrická studie fáze 3 (ECOG E4A03) byla provedena u 445 pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem; 222 pacientů bylo randomizováno do ramene lenalidomid/nízká dávka dexamethasonu a 223 pacientů bylo randomizováno do ramene lenalidomid/standardní dávka dexamethasonu. Pacientům randomizovaným do ramene s lenalidomidem/standardní dávkou dexamethasonu bylo podáno 25 mg lenalidomidu denně 1. až 21. den každých 28 dní a dexamethason v dávce 40 mg/den 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. den každých 28 dní po dobu prvních čtyř cyklů. Pacientům randomizovaným do ramene s lenalidomidem/nízkou dávkou dexamethasonu bylo podáno 25 mg lenalidomidu denně 1. až 21. den každých 28 dní a nízká dávka dexamethasonu – 40 mg/den 1., 8., 15. a 22. den každých 28 dní. V ramenu s lenalidomidem/nízkou dávkou dexamethasonu 20 pacientů (9,1 %) podstoupilo alespoň jedno přerušení léčby v porovnání s 65 pacienty (29,3 %) ve skupině s lenalidomidem/standardní dávkou dexamethasonu.

V post-hoc analýze byla pozorována nižší úmrtnost u skupiny s lenalidomidem/nízkou dávkou dexamethasonu, a to 6,8 % (15/220), oproti 19,3 % (43/223) u skupiny s lenalidomidem/standardní dávkou dexamethasonu, u populace pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, při mediánu sledování 72,3 týdne.

Při delší době sledování má však rozdíl v celkovém přežití ve prospěch lenalidomidu / nízké dávky dexamethasonu klesající tendenci.

Mnohočetný myelom s alespoň jednou předchozí terapií

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu byla hodnocena ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných studiích fáze 3 (MM-009 a MM-010) kontrolovaných paralelními skupinami. Pacientům s mnohočetným myelomem, kteří absolvovali předchozí léčbu, byl podáván buď lenalidomid s dexamethasonem, nebo jen dexamethason samotný. Ze 353 pacientů ve studiích MM-009 a MM-010 užívajících lenalidomid/dexamethason bylo 45,6 % ve věku 65 let nebo starších. Ze 704 pacientů hodnocených ve studiích MM-009 a MM-010 bylo 44,6 % ve věku 65 let nebo starších.

V obou studiích užívali pacienti ve skupině lenalidomid/dexamethason (len/dex) 25 mg lenalidomidu

perorálně jednou denně 1. – 21. den a odpovídající placebové tobolky jednou denně 22. – 28. den každého 28denního cyklu. Pacienti ve skupině placebo/dexamethason (placebo/dex) užívali 1 tobolku placeba 1. – 28. den každého 28denního cyklu. Pacienti v obou léčebných skupinách užívali perorálně 40 mg dexamethasonu jednou denně 1. – 4., 9. – 12. a 17. – 20. den každého 28denního cyklu po první 4 cykly terapie. Dávka dexamethasonu byla po uplynutí 4 cyklů snížena na 40 mg jednou denně 1. – 4. den každého 28denního cyklu. V obou studiích léčba pokračovala až do progresse nemoci. V obou studiích byly povoleny úpravy dávek na základě klinických a laboratorních nálezů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou studiích byla doba do progresse (*time to progression*, TTP). Celkem bylo v rámci studie MM-009 hodnoceno 353 pacientů; 177 ve skupině len/dex a 176 ve skupině placebo/dex. Ve studii MM-010 bylo celkem hodnoceno 351 pacientů; 176 ve skupině len/dex a 175 ve skupině placebo/dex.

V obou studiích byly počáteční demografické parametry a parametry vztahující se k onemocnění u skupin len/dex a placebo/dex srovnatelné. Obě populace pacientů vykazovaly medián věku 63 let a srovnatelný poměr mužů a žen. Stav dle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) byl u obou skupin srovnatelný, stejně jako počet a typ předchozích terapií.

Podle plánu prováděná prozatímní analýza obou studií ukázala, že kombinace len/dex je statisticky významně účinnější ($p < 0,00001$) než dexamethason samotný, co se týče primárního cílového parametru účinnosti, TTP (medián délky pokračovací léčby činil 98,0 týdne). Výskyt úplných odpovědí a celkových odpovědí ve skupině len/dex byla také významně vyšší než ve skupině placebo/dex, a to v obou studiích. Výsledky těchto analýz následně vedly k odslepení obou studií, aby pacienti ve skupině placebo/dex mohli užívat léčbu kombinací len/dex.

Rozšířená následná analýza účinnosti byla provedena se střední dobou pokračovací léčby 130,7 týdne. Tabulka 11 souhrnně uvádí výsledky analýzy účinnosti pokračovací léčby – souhrnné studie MM-009 a MM-010.

V této souhrnné rozšířené analýze pokračovací léčby činil medián TTP 60,1 týdne (95% interval spolehlivosti: 44,3; 73,1) u pacientů léčených len/dex ($n = 353$) oproti 20,1 týdne (95% interval spolehlivosti: 17,7; 20,3) u pacientů léčených placebem/dex ($n = 351$). Medián PFS činil 48,1 týdne (95% interval spolehlivosti: 36,4; 62,1) u pacientů léčených len/dex oproti 20,0 týdne (95% interval spolehlivosti: 16,1; 20,1) u pacientů léčených placebem/dex. Medián délky léčby byl 44,0 týdny (min: 0,1, max: 254,9) pro len/dex 23,1 týdne (min: 0,3; max: 238,1) pro placebo/dex. Četnost úplných odpovědí (CR), částečných odpovědí (PR) a celkových odpovědí (CR+PR) ve skupině len/dex zůstává významně vyšší než ve skupině placebo/dex, a to v obou studiích. Medián celkového přežití v rozšířené analýze pokračovací léčby souhrnných studií je 164,3 týdny (95 % interval spolehlivosti: 145,1; 192,6) u pacientů léčených len/dex oproti 136,4 týdnům (95 % interval spolehlivosti: 113,1; 161,7) u pacientů léčených placebem/dex. Ačkoli 170 z 351 pacientů randomizovaných k léčbě placebem/dex dostávalo po progresi onemocnění nebo odslepení studií lenalidomid, souhrnná analýza celkového přežití prokázala statisticky významný prospěch v přežití skupiny původně léčené len/dex oproti skupině léčené placebem/dex ($HR = 0,833$, 95% interval spolehlivosti = [0,687; 1,009], $p = 0,045$).

Tabulka 11. Souhrn výsledků z analýz účinnosti od data ukončení rozšířené pokračovací léčby – souhrnné studie MM-009 a MM-010 (ukončené 23. července 2008, respektive 2. března 2008)

Cílový parametr	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	
Doba do události			Poměr rizik [95% CI],

			hodnota p ^a
Doba do progresu Medián [95% CI], týdny	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Přežití bez progresu nemoci Medián [95% CI, týdny	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Celkové přežití Medián [95% CI], týdny Výskyt celkového přežití po 1 roce	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
Výskyt odpovědi			Odds ratio [95% CI], hodnota p^b
Celková odpověď [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001
Úplná odpověď [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

a: Dvoustranný log-rank test, který porovnává křivky přežívání mezi léčebnými skupinami.

b: Dvoustranný chí-kvadrát test s korekcí kontinuity.

Myelodysplastické syndromy

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu byla hodnocena u pacientů s anémií závislou na transfuzi v důsledku myelodysplastických syndromů s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně, spojených s cytogenetickou abnormalitou delece 5q, a to s dalšími cytogenetickými abnormalitami nebo bez nich, ve dvou hlavních studiích: multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná, 3ramenná studie fáze 3, kde ve dvou skupinách byly podávány perorální dávky lenalidomidu (10 mg a 5 mg) a v jedné skupině bylo podáváno placebo (MDS-004), a multicentrická, jednoramenná, otevřená studie fáze 2 s lenalidomidem (10 mg) (MDS-003).

Výsledky uvedené níže zahrnují „intent to treat“ populaci hodnocenou ve studiích MDS-003 a MDS-004, samostatně jsou uvedeny také výsledky v podskupině s izolovanou delecí 5q.

Ve studii MDS-004, v níž bylo rovnoměrně randomizováno 205 pacientů do skupin užívajících 10 mg lenalidomidu, 5 mg lenalidomidu nebo placebo, sestávala primární analýza účinnosti z porovnání výskytu odpovědi při nezávislosti na transfuzi ve skupinách s 10 mg a 5 mg lenalidomidu oproti skupině s placebem (16 až 52 týdnů v dvojitě zaslepené fázi a celkem až 156 týdnů v otevřené fázi). U pacientů, u kterých nebylo dosaženo alespoň mírné erytroidní odpovědi po 16 týdnech, byla léčba ukončena. Pacienti, u kterých bylo dosaženo alespoň mírné erytroidní odpovědi, mohli v léčbě pokračovat, pokud nedošlo k erytroidnímu relapsu, progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě. U pacientů, kteří v úvodu dostávali placebo nebo 5 mg lenalidomidu a nedosáhli alespoň mírné erytroidní odpovědi po 16 týdnech léčby, byl povolen přechod z placeba na 5 mg lenalidomidu nebo pokračování v léčbě vyššími dávkami lenalidomidu (přechod z 5 mg na 10 mg).

Primární analýza účinnosti studie MDS-003, v níž 148 pacientů dostávalo lenalidomid v dávce 10 mg, sestávala z vyhodnocení účinnosti léčby lenalidomidem dosažením hematopoetického zlepšení u pacientů s myelodysplastickými syndromy s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně.

Tabulka 12. Souhrn výsledků z analýz účinnosti – studie MDS-004 (dvojitě zaslepená fáze) a MDS-003, „intent to treat“ populace Koncový bod

Cílový parametr	MDS-004 n = 205	MDS-003 n = 148
-----------------	--------------------	--------------------

	10 mg[†] n = 69	5 mg^{††} n = 69	Placebo* n = 67	10 mg n = 148
Nezávislost na transfuzi (≥ 182 dní) [#]	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Nezávislost na transfuzi (≥ 56 dní) [#]	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Střední čas do nezávislosti na transfuzi (týdny)	4,6	4,1	0,3	4,1
Střední doba trvání nezávislosti na transfuzi (týdny)	NR [∞]	NR	NR	114,4
Střední zvýšení hemoglobinu, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

[†] Pacienti léčení 10 mg lenalidomidu 21 dní v 28denních cyklech.

^{††} Pacienti léčení 5 mg lenalidomidu 28 dní v 28denních cyklech.

* Většina pacientů užívajících placebo ukončila léčbu v dvojité zaslepené fázi z důvodu nedostatečné účinnosti po 16 týdnech léčby, ještě před zahájením otevřené fáze.

[#] Spojené se zvýšením hemoglobinu o ≥ 1 g/dl.

[∞] Nedosaženo (tzn. střední hodnota nebyla dosažena).

Ve studii MDS-004 bylo primárního cílového parametru nezávislosti na transfuzi (> 182 dní) dosaženo u významně většího počtu pacientů s myelodysplastickými syndromy léčených 10 mg lenalidomidu v porovnání s placebem (55,1 % vs. 6,0 %). Ze 47 pacientů s cytogenetickou abnormalitou izolované delece 5q, kteří byli léčení 10 mg lenalidomidu, dosáhlo nezávislosti na transfuzi červených krvinek 27 pacientů (57,4 %).

Střední čas do nezávislosti na transfuzi ve skupině léčené 10 mg lenalidomidu činil 4,6 týdnů. Střední doby trvání nezávislosti na transfuzi nebylo dosaženo v žádné léčebné skupině, u pacientů léčených lenalidomidem by však mohla překročit 2 roky. Střední zvýšení hemoglobinu (Hgb) oproti výchozí hodnotě činilo ve skupině léčené 10 mg lenalidomidu 6,4 g/dl.

Mezi další cílové parametry studie patřily: cytogenetická odpověď (ve skupině léčené 10 mg lenalidomidu byly pozorovány výrazné a mírné cytogenetické odpovědi u 30,0 %, resp. 24,0 % pacientů), hodnocení kvality života (*Health Related Quality of Life* – HRQoL) a progresse do akutní myeloidní leukemie. Výsledky cytogenetické odpovědi a HRQoL odpovídaly hodnocení primárního cílového parametru, ve prospěch léčby lenalidomidem v porovnání s placebem.

Ve studii MDS-003 bylo nezávislosti na transfuzi (> 182 dní) dosaženo při léčbě 10 mg lenalidomidu u velkého počtu pacientů s myelodysplastickými syndromy (58,1 %). Střední čas do nezávislosti na transfuzi činil 4,1 týdnů. Střední doba trvání nezávislosti na transfuzi byla 114,4 týdnů. Střední hodnota zvýšení hemoglobinu (Hgb) činila 5,6 g/dl. Výrazné a mírné cytogenetické odpovědi bylo dosaženo u 40,9 %, resp. 30,7 % pacientů.

Velký počet pacientů zařazených do studií MDS-003 (72,9 %) a MDS-004 (52,7 %) byl dříve léčený erythropoetickými stimulanty.

Lymfom z pláštěvých buněk

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu byla hodnocena u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk v multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 2 oproti monoterapii lékem zvoleným zadavatelem u pacientů, kteří byli refrakterní k poslednímu režimu nebo relabovali jednou až třikrát (studie MCL-002). Do studie byli zařazeni pacienti, kteří byli ve věku minimálně 18 let, s histologicky potvrzeným lymfomem z pláštěvých buněk a na CT patrným onemocněním. Pacienti museli podstoupit předchozí adekvátní léčbu nejméně jednou

kombinací chemoterapeutického režimu. V době zařazení do studie také museli být pacienti nezpůsobilí k intenzivní chemoterapii a/nebo transplantaci. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do ramene léčeného lenalidomidem nebo do kontrolního ramene. Léčba zvolená zadavatelem byla vybrána před randomizací a sestávala buď z monoterapie chlorambucilem, cytarabinem, rituximabem, fludarabinem nebo gemcitabinem.

Lenalidomid byl podáván perorálně v dávce 25 mg jednou denně po dobu prvních 21 dnů (D1 až D21) opakujících se 28denních cyklů až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Pacientům se středně těžkou renální nedostatečností byla podávána nižší počáteční dávka lenalidomidu, 10 mg jednou denně ve stejném dávkovacím režimu.

Výchozí demografické hodnoty byly srovnatelné mezi ramenem léčeným lenalidomidem a kontrolním ramenem. Obě populace pacientů vykazovaly medián věku 68,5 let se srovnatelným poměrem mužů a žen. Stav tělesné výkonnosti ECOG byl mezi oběma skupinami srovnatelný, stejně jako počet předchozích terapií.

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii MCL-002 bylo přežití bez progresu (PFS). Výsledky účinnosti pro populaci „intent-to-treat“ (ITT) byly hodnoceny nezávislou revizní komisí (*Independent Review Committee – IRC*), a jsou uvedeny v následující Tabulce 13.

Tabulka 13. Souhrn výsledků účinnosti – studie MCL-002, „intent-to-treat“ populace

	Lenalidomidové rameno n = 170	Kontrolní rameno n = 84
PFS		
PFS, medián^a [95 % CI]^b (týdny)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekvenční HR [95 % CI]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekvenční log-rank test, p-hodnota^e	0,004	
Odpověď^a, n (%)		
Úplná odpověď (CR)	8 (4,7)	0 (0,0)
Částečná odpověď (PR)	60 (35,3)	9 (10,7)
Stabilní onemocnění (SD) ^b	50 (29,4)	44 (52,4)
Pokročilé onemocnění (PD)	34 (20,0)	26 (31,0)
Neprovedené/Chybějící	18 (10,6)	5 (6,0)
ORR (CR, CRu, PR), n (%) [95 % CI]^c	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) ^d [5,02; 19,37]
p-hodnota^e	< 0,001	
CRR (CR, CRu), n (%) [95 % CI]^c	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
p-hodnota^e	0,043	
Trvání odpovědi, medián^a [95 % CI] (týdny)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Celkové přežití		
HR [95 % CI]^c	0,89 [0,62; 1,28]	
Log-rank test, p-hodnota	0,520	

CI = interval spolehlivosti; CRR = poměr úplné odpovědi; CR = úplná odpověď; CRu = úplná odpověď nepotvrzená; DMC = Výbor pro monitorování dat (Data Monitoring Committee); ITT = intent-to-treat; HR = poměr rizika; KM = Kaplan-Meier; MIPI = mezinárodní prognostický index lymfomu z plášťových buněk (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index); NA = nestanovitelné; ORR = poměr celkové odpovědi; PD = pokročilé onemocnění; PFS = přežití bez progresu; PR = částečná odpověď; SCT = transplantace kmenových buněk; SD: stabilní onemocnění; SE = standardní chyba.

^a Medián je založen na Kaplan-Meierově odhadu.

^b Rozsah byl vypočítán jako 95% CI kolem mediánu doby přežití.

^c Průměr a medián jsou jednorozměrné statistické údaje bez úpravy k cenzorování.

^d Stratifikace proměnných zahrnovala dobu od diagnózy do první podané dávky (< 3 roky a ≥ 3 roky), dobu od poslední předchozí systémové protilymfomové terapie do první podané dávky (< 6 měsíců a ≥ 6 měsíců), předchozí transplantaci kmenových buněk (ano nebo ne) a index MIPI na počátku studie (nízké, střední a vysoké riziko).

^e Sekvenční test vycházel z váženého průměru statistického log-rank testu za použití nestratifikovaného log-rank testu nárůstu velikosti vzorku a nestratifikovaného log-rank testu primární analýzy. Vážený průměr vycházel ze sledování událostí v době, kdy se konalo třetí setkání DMC, a z rozdílu mezi pozorovanými a očekávanými událostmi v čase hlavní analýzy. Přidružený sekvenční poměr rizika a tomu odpovídající 95 % interval spolehlivosti jsou zobrazeny.

V ITT populaci ve studii MCL-002 bylo celkové zjevné zvýšení předčasných úmrtí do 20 týdnů ve skupině s lenalidomidem 22/170 (13 %) případů v porovnání s 6/84 (7 %) případy v kontrolní skupině. U pacientů s vysokou nádorovou zátěží byly odpovídající údaje 16/81 (20 %) a 2/28 (7 %) (viz bod 4.4).

Folikulární lymfom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu v kombinaci s rituximabem versus rituximab a placebo byly hodnoceny u pacientů s relabujícím/refrakterním iNHL, včetně FL, v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, kontrolované studii fáze 3 (CC-5013-NHL-007 [AUGMENT]).

Celkem 358 pacientů ve věku nejméně 18 let s histologicky potvrzeným MZL nebo FL stupně 1, 2 nebo 3a (CD20+ zjištěné průtokovou cytometrií nebo histochemicky) bylo dle hodnocení zkoušejícího nebo místního patologa randomizováno v poměru 1:1. Pacienti byli dříve léčeni nejméně jednou předcházející systémovou chemoterapií, imunoterapií nebo chemoimunoterapií.

Lenalidomid byl podáván perorálně v dávce 20 mg jednou denně prvních 21 dní opakovaných 28denních cyklů nebo do výskytu nepříjemné toxicity. Dávka rituximabu byla 375 mg/m² každý týden v 1. cyklu (1., 8., 15. a 22. den) a 1. den každého 28denního cyklu ve 2. až 5. cyklu. Všechny výpočty dávek rituximabu byly založeny na ploše tělesného povrchu pacienta (*body surface area*, BSA) při použití skutečné tělesné hmotnosti pacienta.

Základní demografické charakteristiky a charakteristiky vztahující se k onemocnění byly mezi 2 léčebnými skupinami obdobné.

Primárním cílem studie bylo srovnat účinnost lenalidomidu v kombinaci s rituximabem s rituximabem a placebem u pacientů s relabujícím/refrakterním FL stupně 1, 2 nebo 3a nebo MZL. Stanovení účinnosti bylo založeno na PFS jako primárním cílovém parametru hodnoceného IRC za použití kritérií Mezinárodní pracovní skupiny (*International Working Group*, IWG) z roku 2007, ale bez pozitronové emisní tomografie (*positron emission tomography*, PET).

Sekundárními cíli studie bylo srovnat bezpečnost lenalidomidu v kombinaci s rituximabem s rituximabem a placebem. Dalšími sekundárními cíli bylo porovnat účinnost rituximabu a lenalidomidu versus rituximabu a placeba za použití následujících dalších parametrů účinnosti: poměru celkové odpovědi (ORR), výskytu CR a trvání odpovědi (DoR) podle IWG 2007 bez PET a OS.

Výsledky z celkové populace zahrnující pacienty s FL a MZL ukázaly, že při mediánu následného sledování 28,3 měsíce splnila studie primární cílový parametr PFS s poměrem rizika (HR) (95% interval spolehlivosti [CI]) 0,45 (0,33;0,61), p-hodnota < 0,0001. Výsledky účinnosti v populaci s folikulárním lymfomem jsou prezentovány v tabulce 14.

• **Tabulka 14: Souhrn údajů o účinnosti u pacientů s folikulárním lymfomem- studie CC-5013-NHL-007**

	FL (n = 295)	
	Lenalidomid a rituximab (n = 147)	Placebo a rituximab (n = 148)
Přežití bez progresu (PFS) (Pravidla upravená dle EMA)		
Medián PFS ^a (95% CI) (měsíce)	39,4 (25,1; NE)	13,8 (11,2; 16,0)
HR [95% CI]	0,40 (0,29; 0,55) ^b	
p-hodnota	<0,0001 ^c	
Objektivní odpověď^d (CR + PR), n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% CI^e	118 (80,3) (72,9; 86,4)	82 (55,4) (47,0; 63,6)
Úplná odpověď^d, n (%) (IRC, 2007 IWGRC) 95% CI^f	51 (34,7) (27,0; 43,0)	29 (19,6) (13,5; 26,9)
Trvání odpovědi^d (medián) (měsíce) 95% CI^a	36,6 (24,9; NE)	15,5 (11,2; 25,0)
Celkové přežití^{d,e} (OS)		
Poměr OS v 5 letech, n (%) 95% CI	126 (85,9) (78,6; 90,9)	114 (77,0) (68,9; 83,3)
HR [95% CI]	0,49 (0,28; 0,85) ^b	
Následné sledování		
Medián trvání sledování (min, max) (měsíce)	67,81 (0,5; 89,3)	65,72 (0,6; 90,9)

^a Medián je založen na Kaplan-Meierově odhadu.

^b Poměr rizika a jeho interval spolehlivosti byly odhadnuty na základě nestratifikovaného Coxova modelu proporcionálních rizik.

^c p-hodnota je založená na log-rank testu.

^d Sekundární a průzkumové cílové parametry nejsou α -kontrolovány.

^e S mediánem následného sledování 66,14 měsíce bylo zaznamenáno 19 úmrtí ve skupině R² a 38 úmrtí v kontrolní skupině.

^f Exaktní interval spolehlivosti pro binomickou distribuci.

Folikulární lymfom u pacientů refrakterních k rituximabu

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

Do úvodního léčebného období s 12 cykly léčby lenalidomidem plus rituximabem bylo zařazeno celkem 232 pacientů ve věku nejméně 18 let s histologicky potvrzeným FL (stupně 1, 2 nebo 3a) nebo MZL, dle hodnocení zkoušejícího nebo místního patologa. Pacienti, kteří dosáhli CR/CRu, PR nebo SD do konce období počáteční léčby, byli randomizováni ke vstupu do udržovacího léčebného období. Všichni pacienti zařazení do studie museli být dříve léčeni nejméně jednou předcházející systémovou léčbou lymfomu. Na rozdíl od studie NHL-007 zahrnovala studie NHL-008 pacienty, kteří byli refrakterní k rituximabu (žádná odpověď nebo relaps během 6 měsíců po léčbě rituximabem nebo dvojité refrakterní k rituximabu a chemoterapii).

Během období počáteční léčby byl lenalidomid podáván v dávce 20 mg 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů až po 12 cyklů nebo do výskytu nepřijatelné toxicity, do odvolání souhlasu nebo do progresu onemocnění. Dávka rituximabu byla 375 mg/m² každý týden v 1. cyklu (1., 8., 15. a 22. den) a 1. den každého druhého 28denního cyklu (3., 5., 7., 9. a 11. cyklus) až po 12 cyklů léčby. Všechny výpočty dávek rituximabu byly založeny na ploše tělesného povrchu pacienta (body surface area, BSA) při použití skutečné tělesné hmotnosti pacienta.

Uvedené údaje jsou založeny na prozatímní analýze se zaměřením na období počáteční léčby u jednoho ramene. Stanovení účinnosti je založeno na ORR stanoveného pomocí nejlepší odpovědi jako primárního cílového parametru za použití úpravy kritérií odpovědi podle mezinárodní pracovní skupiny (IWGRC) z roku 1999. Sekundárním cílem bylo vyhodnotit další parametry účinnosti, např. DoR.

• **Tabulka 15: Souhrn údajů celkové účinnosti (období indukční léčby) - studie CC-5013-NHL-008**

	Všichni pacienti			Pacienti s FL		
	Celkem n=187 ^a	Refrakterní k rituximabu: Ano n=77	Refrakterní k rituximabu: Ne n=110	Celkem n=148	Refrakterní k rituximabu: Ano n=60	Refrakterní k rituximabu: Ne n=88
ORR, n (%) (CR+CRu+PR)	127 (67,9)	45 (58,4)	82 (75,2)	104 (70,3)	35 (58,3)	69 (79,3)
CRR, n (%) (CR+CRu)	79 (42,2)	27 (35,1)	52 (47,7)	62 (41,9)	20 (33,3)	42 (48,3)
Počet pacientů s odpovědí	n=127	n=45	n=82	n=104	n=35	n=69
% pacientů s DoR ^b ≥ 6 měsíců (95% CI) ^c	93,0 (85,1; 96,8)	90,4 (73,0; 96,8)	94,5 (83,9; 98,2)	94,3 (85,5; 97,9)	96,0 (74,8; 99,4)	93,5 (81,0; 97,9)
% pacientů s DoR ^b ≥ 12 měsíců (95% CI) ^c	79,1 (67,4; 87,0)	73,3 (51,2; 86,6)	82,4 (67,5; 90,9)	79,5 (65,5; 88,3)	73,9 (43,0; 89,8)	81,7 (64,8; 91,0)

CI = interval spolehlivosti; DOR = trvání odpovědi; FL = folikulární lymfom

^a Základní analyzovanou populaci v této studii je populace hodnotitelná z hlediska účinnosti indukční léčby (*induction efficacy evaluable*, IEE)

^b Trvání odpovědi je definováno jako čas (v měsících) od úvodní odpovědi (alespoň PR) do zdokumentované progresu onemocnění nebo úmrtí, cokoliv nastalo dříve.

^c Statistické údaje získané na základě Kaplanovy-Meierovy metody. 95% CI je založen na vzorci dle Greenwooda.

Poznámky: Analýza se provádí pouze u pacientů, kteří dosáhli PR nebo lepší odpovědi po datu první dávky indukčního období a před obdobím jakékoliv udržovací léčby a jakoukoliv následnou terapií lymfomu v indukční období. Procentuální hodnota je založena na celkovém počtu pacientů s odpovědí.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií pro referenční léčivý přípravek obsahující lenalidomid u všech podskupin pediatrické populace v případech nádorových onemocnění zralých B buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lenalidomid má asymetrický atom uhlíku a může proto existovat ve dvou opticky účinných formách, S(-) a R(+). Lenalidomid se vyrábí jako racemická směs obou. Lenalidomid je obecně rozpustnější v organických rozpouštědlech, ale největší rozpustnost jeví v 0,1N roztoku HCl.

Absorpce

Lenalidomid je u zdravých dobrovolníků po perorálním podání na lačno rychle absorbován a maximální plazmatické koncentrace dosahuje po 0,5 až 2 hodinách po podání. U pacientů i u zdravých dobrovolníků roste maximální koncentrace (C_{max}) a plocha pod křivkou koncentrací v čase (AUC) úměrně se zvyšováním dávky. Opakované dávky nezpůsobují výraznou kumulaci léčivého přípravku. Relativní expozice S- a R- enantiomerům lenalidomidu v plazmě je přibližně 56 %, respektive 44 %.

Při současném podávání stravy s vysokým obsahem tuku a vysoce kalorické stravy u zdravých dobrovolníků dochází ke snížení míry absorpce, což je důvodem zhruba 20 % poklesu plochy pod křivkou koncentrace-času (AUC) a 50 % poklesu u C_{max} v plazmě. V hlavních registračních studiích u pacientů s mnohočetným myelomem a myelodysplastickými syndromy, při kterých byla stanovena účinnost a bezpečnost lenalidomidu, byl však léčivý přípravek podáván bez ohledu na příjem potravy. Lenalidomid tedy lze podávat s jídlem nebo bez jídla.

Analýzy farmakokinetiky u populací naznačují, že míra perorální absorpce lenalidomidu je podobná u pacientů s MM, MDS a MCL.

Distribuce

Vazba lenalidomidu značeného izotopem ^{14}C na plazmatické proteiny *in vitro* byla slabá; průměrná vazba činila 23 % u pacientů s mnohočetným myelomem a 29 % u zdravých dobrovolníků.

Lenalidomid je přítomen ve spermatu u člověka ($< 0,01$ % dávky) po podání 25 mg/den a léčivý přípravek je ve spermatu zdravého dobrovolníka nedetekovatelný 3 dny po ukončení užívání látky (viz bod 4.4).

Biotransformace a eliminace

Výsledky metabolických studií *in vitro* na lidském materiálu naznačují, že lenalidomid není metabolizován enzymy cytochromu P450, což naznačuje, že podání lenalidomidu spolu s léčivými přípravky inhibujícími enzymy cytochromu P450 pravděpodobně nepovede u člověka k metabolickým interakcím léčivých přípravků. Studie *in vitro* naznačují, že lenalidomid nemá inhibiční účinek na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A ani UGT1A1. Proto je nepravděpodobné, že by lenalidomid vyvolal klinicky významné interakce léčivých přípravků při podávání se substráty těchto enzymů.

Studie provedené *in vitro* naznačují, že lenalidomid není substrátem proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP), transportních proteinů mnohočetné lékové rezistence (MRP) MRP1, MRP2 nebo MRP3, přenašečů organických aniontů (OAT) OAT1 a OAT3, transportního polypeptidu organických aniontů 1B1 (OATP1B1), přenašečů organických kationtů (OCT) OCT1 a OCT2, proteinu mnohočetné lékové a toxinové extruze (MATE – *multidrug and toxin extrusion*) MATE1 a neobvyklých přenašečů organických kationtů (OCTN) OCTN1 a OCTN2.

In vitro studie naznačují, že lenalidomid nevykazuje inhibiční účinek na exportní pumpu žlučových solí u člověka (BSEP – *bile salt export pump*), BCRP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 a OCT2.

Větší část lenalidomidu je vylučována ledvinami. Podíl renálního vylučování na celkové clearance byl u osob s normální funkcí ledvin 90 %, 4 % lenalidomidu bylo vylučováno stolicí.

Lenalidomid je velmi slabě metabolizován, neboť 82 % dávky je vylučováno v nezměněné formě močí. Hydroxylenalidomid představuje 4,59 % a N-acetyllenalidomid 1,83 % z vyloučené dávky. Renální clearance lenalidomidu přesahuje rychlost glomerulární filtrace, a proto je aspoň do jisté míry aktivně secernován.

Při dávkách 5 až 25 mg/den činí poločas v plazmě u zdravých dobrovolníků přibližně 3 hodiny a u pacientů s mnohočetným myelomem, myelodysplastickými syndromy nebo lymfomem z plášťových buněk se pohyboval v rozmezí 3 až 5 hodin.

Starší pacienti

Žádné zvláštní klinické studie zaměřené na hodnocení farmakokinetiky lenalidomidu u starších lidí nebyly provedeny. Analýzy farmakokinetiky populací zahrnovaly pacienty ve věkovém rozmezí 39 až 85 let a naznačují, že věk neovlivňuje clearance lenalidomidu (expozici v plazmě). Jelikož u starších pacientů je snížení funkce ledvin pravděpodobnější, je třeba při volbě dávky postupovat opatrně a je vhodné funkci ledvin sledovat.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika lenalidomidu byla hodnocena u subjektů s poruchou funkce ledvin v důsledku nemaligních stavů. V této studii byly použity dvě metody klasifikace renální funkce: renální clearance kreatininu měřená za 24 hodin a odhad clearance kreatininu podle Cockcroft-Gaultova vzorce. Výsledky naznačují, že se slábnoucí funkcí ledvin (< 50 ml/min) úměrně klesá celková clearance lenalidomidu s následkem nárůstu AUC. Hodnota AUC byla zvýšena přibližně 2,5násobně u subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, 4násobně u subjektů s těžkou poruchou funkce ledvin a 5násobně u subjektů v konečném stadiu onemocnění ledvin v porovnání se skupinou zahrnující subjekty s normální funkcí ledvin i subjekty s lehkou poruchou funkce ledvin. Poločas lenalidomidu se zvýšil z přibližně 3,5 hodin u pacientů s clearance kreatininu > 50 ml/min na více než 9 hodin u pacientů se sníženou funkcí ledvin (< 50 ml/min). Porucha funkce ledvin neměla vliv na absorpci lenalidomidu po perorálním podání. Hodnoty C_{max} byly u zdravých jedinců a pacientů s poruchou funkce ledvin podobné. Přibližně 30 % léčivého přípravku distribuovaného v těle bylo vyloučeno v průběhu jedné 4hodinové dialýzy. Doporučené úpravy dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou popsány v bodu 4.2.

Porucha funkce jater

Analýzy farmakokinetiky populací zahrnovaly pacienty s lehkou poruchou funkce jater ($n = 16$, celkový bilirubin > 1 až $\leq 1,5 \times$ horní hranice normálu nebo AST > horní hranice normálu) a

naznačují, že lehká porucha funkce jater neovlivňuje clearance lenalidomidu (expozici v plazmě). Nejsou dostupné žádné údaje týkající se pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater.

Další vnitřní faktory

Analýzy farmakokinetiky populací naznačují, že tělesná hmotnost (33-135 kg), pohlaví, rasa a typ hematologických malignit (MM, MDS nebo MCL) nemají klinicky významný vliv na clearance lenalidomidu u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Byla provedena studie embryofetálního vývoje na opicích, kterým byl podáván lenalidomid v dávkách od 0,5 mg/kg/den až po 4 mg/kg/den. Výsledky této studie naznačují, že lenalidomid způsobuje vnější malformace zahrnující neprůchodný anální otvor a malformace horních a dolních končetin (zahnuté, zkrácené, deformované, zkroucené a/nebo chybějící části končetin, oligo- a/nebo polydaktylie) u potomků samic opic, které během gravidity dostávaly tuto léčivou látku.

U jednotlivých plodů byly též pozorovány různé viscerální účinky (změny barvy, červená ložiska na různých orgánech, malé bezbarvé části tkáně nad atrioventrikulární chlopní, malý žlučník, zdeformovaná bránice).

Lenalidomid má potenciál akutně toxických účinků; minimální letální dávky po perorálním podání u hlodavců byly > 2 000 mg/kg/den. Opakované perorální podání 75, 150 a 300 mg/kg/den potkanům po dobu až 26 týdnů přineslo reverzibilní a s léčbou související nárůst v mineralizaci v ledvinách pánvičkách u všech 3 dávek, zejména u samic. Za hladinu bez jakýchkoli nežádoucích účinků (*No observed adverse effect level*, NOAEL) byla považována hodnota nižší než 75 mg/kg/den, a tato hodnota je přibližně 25násobně vyšší než denní expozice u člověka (stanovena na základě AUC expozice). Opakované perorální dávky 4 a 6 mg/kg/den u opic po dobu až 20 týdnů způsobily mortalitu a významné toxické účinky (podstatný úbytek hmotnosti, snížení počtů erytrocytů, leukocytů a trombocytů, krvácení řady orgánů, zánět gastrointestinálního traktu a atrofii kostní dřeně a lymfatické tkáně). Opakované perorální podávání 1 a 2 mg/kg/den opicím po dobu až 1 roku mělo za následek reverzibilní změny celularity kostní dřeně, mírný pokles poměru myeloidních/erytroidních buněk a atrofii thymu. Při dávce 1 mg/kg/den, přibližně odpovídající stejné dávce u člověka na základě srovnání AUC, byla zjištěna mírná suprese počtu leukocytů.

Studie mutagenity *in vitro* (bakteriální mutace, lidské lymfocyty, lymfom u myší, transformace embryonálních buněk syrského křečka) a *in vivo* (mikronukleus u potkanů) neodhalily žádné účinky na úrovni genu ani chromozomu související s lékem. Studie kancerogenity nebyly realizovány. Studie vývojové toxicity byly předtím prováděny u králíků. V těchto studiích byly králíkům perorálně podávány dávky 3, 10 a 20 mg/kg/den. Nepřítomnost středního plicního laloku byla pozorována při dávce 10 a 20 mg/kg/den s četností závislou na dávce. Dislokace ledvin byla pozorována při dávce 20 mg/kg/den. Přestože byly tyto účinky zjištěny při koncentracích toxických pro matku, účinek mohl být i přímý. Odchyly ve stavbě kostry a měkkých tkání plodu byly při dávkách 10 a 20 mg/kg/den zjištěny také.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Laktosa

Mikrokrystalická celulóza (E 460 (i))

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)

Magnesium-stearát (E 470b)

Tobolka:

Želatína

Oxid titaničitý (E 171)

Pouze 10 mg, 15 mg: indigokarmín (E 132)

Pouze 10 mg: žlutý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust:

Šelak (E 904)

Propylenglykol (E 1520)

Černý oxid železitý (E 172)

Hydroxid draselný (E 525)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistry.

OPA/Al/PVC/Al kalendářní blistry.

OPA/Al/PVC/Al perforované jednodávkové blistry.

OPA/Al/PVC/Al perforované jednodávkové kalendářní blistry.

Velikosti balení:

OPA/Al/PVC/Al blistry: krabičky obsahující 7, 14, 21, 28, 42 tvrdých tobolek.

OPA/Al/PVC/Al kalendářní blistry: krabičky obsahující 7, 14, 21, 28 a 42 tobolek v 1, 2, 3, 4 a 6 kalendářních blistrech po 7 tvrdých tobolekách.

OPA/Al/PVC/Al perforované jednodávkové blistry: krabičky obsahující 7 x 1, 14 x 1, 21 x 1, 28 x 1 tvrdých tobolek.

OPA/Al/PVC/Al perforované jednodávkové kalendářní blistry: krabičky obsahující 7 x 1, 14 x 1, 21 x 1, 28 x 1 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otvírat ani drtit. Pokud se dostane prášek lenalidomidu do kontaktů s kůží, je nutné ji okamžitě důkladně omýt mýdlem a vodou. Pokud se lenalidomid dostane do kontaktu se sliznicemi, je nutné je důkladně opláchnout vodou.

Zdravotničtí pracovníci a ošetřující personál musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Aby se zabránilo expozici kůže, mají se rukavice poté opatrně sundat, umístit do uzavíratelného plastového polyethylenového sáčku a zlikvidovat v souladu s místními požadavky. Ruce je poté nutné důkladně omýt mýdlem a vodou. Ženy, které jsou těhotné, nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat (viz bod 4.4).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Pikrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Lenalidomid Sandoz 5 mg tvrdé tobolky: 44/363/19-C

Lenalidomid Sandoz 10 mg tvrdé tobolky: 44/364/19-C

Lenalidomid Sandoz 15 mg tvrdé tobolky: 44/365/19-C

Lenalidomid Sandoz 25 mg tvrdé tobolky: 44/366/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 4. 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 3. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 9. 2024