

Sprievodca pre zdravotníckych pracovníkov

Príručka

Ver. 2., jún 2020



Úvod

Lenalidomid Alvogen je imunomodulačný liek

Dve klinické skúšania fázy III (CALGB 100104 a IFM 2005-02) hodnotili udržiavaciu liečbu lenalidomidom u pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili transplantáciu autológnych kmeňových buniek (ASCT).

V klinickom skúšaní CALGB 100104 boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1 do skupiny s udržiavacou liečbou lenalidomidom alebo placebom do 90 až 100 dní od ASCT. Udržiavacia dávka bola 10 mg jedenkrát denne v dni 1 až 28 v opakovaných 28-denných cykloch (zvýšená na 15 mg jedenkrát denne po 3 mesiacoch, ak sa neobjavili toxické príznaky limitujúce dávku). Liečba pokračovala až do progresie ochorenia. Výsledky prežívania bez progresie (PFS) pri odslepení (hranica 17. 12. 2009) preukázali 62 % pokles rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v prospech lenalidomidu po porovnaní s placebom. Pomer rizík bol 0,38 (95 % CI 0,27, 0,54; $p < 0,001$). Medián celkového PFS bolo 33,9 mesiacov (95 % CI nehodnotiteľný [NE], NE) v skupine lenalidomidu a 19,0 mesiacov (95 % CI 16,2, 25,6) v skupine placeba. Aktualizovaný PFS s hranicou 1. 2. 2016 naďalej ukazoval priaznivé účinky lenalidomidu v oblasti PFS (pomer rizík = 0,61; $p < 0,001$). *

V klinickom skúšaní IFM 2005-02 boli pacienti, ktorí podstúpili ASCT a dosiahli minimálne stabilnú odpoveď na ochorenie v dobe hematologického zotavenia, randomizovaní v pomere 1:1 do skupiny dostávajúcej udržiavaciu liečbu lenalidomidom alebo placebom (10 mg jedenkrát denne v dni 1 až 28 v opakovaných 28-denných cykloch, so zvýšením na 15 mg jedenkrát denne po 3 mesiacoch v neprítomnosti toxicity limitujúcej dávku) po 2 konsolidačných cykloch lenalidomidom (25 mg/deň, dni 1 až 21 28-denného cyklu).

Liečba mala pokračovať až do progresie ochorenia. Klinické skúšanie bolo odslepené na základe odporúčaní komisie pre sledovanie údajov po prekročení prahu dopredu plánovanej predbežnej analýzy PFS. Po odslepení neboli pacienti užívajúci placebo prevedení na liečbu lenalidomidom pred progresívnym ochorením. Skupina lenalidomidu bola ukončená v rámci proaktívnych bezpečnostných opatrení na základe pozorovanej nerovnováhy SPM.

Výsledky PFS po odslepení po predom plánovanej predbežnej analýze za použitia hranice 7. 7. 2010 (31,4-mesačné sledovanie) preukázali 48 % pokles rizika progresie ochorenia alebo úmrtia v prospech lenalidomidu v porovnaní s placebom. Pomer rizík bol 0,52 (95 % CI 0,41, 0,66; $p < 0,001$). Medián celkového PFS bol 40,1 mesiacov (95 % CI 35,7, 42,4) v skupine lenalidomidu a 22,8 mesiacov (95 % CI 20,7, 27,4) v skupine placeba. Aktualizované PFS za použitia hranice 1. 2. 2016 (96,7-mesačné sledovanie) preukazovalo naďalej pozitívne účinky lenalidomidu (pomer rizík 0,54; $p < 0,001$). *

Klinické skúšanie fázy III s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom (MM-020) porovnávalo lenalidomid a dexametazón (Rd) podávaný v 2 rôznych dobách (tzn. do progresívneho ochorenia [skupina Rd] alebo po dobu až osemnástich 28-denných cyklov [72 týždňov, skupina Rd18]) s melfalanom, prednizónom a talidomidom (MPT) po dobu maximálne dvanásť 42-denných cyklov (72 týždňov). Klinické skúšanie doložilo štatisticky významné predĺženie benefitu PFS u pacientov dostávajúcich Rd v porovnaní s MPT. Pomer rizík bol 0,69 ($p < 0,001$). *

Ďalšie klinické skúšanie fázy III u novo diagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom (MM-015) bolo vykonané za účelom vyhodnotenia bezpečnosti a účinnosti lenalidomidu v kombinácii s melfalanom a prednizónom (MPR) s udržiavacou liečbou lenalidomidom alebo bez nej až do progresie ochorenia v porovnaní s melfalanom a prednizónom po dobu maximálne 9 cyklov. Klinické skúšanie preukázalo štatisticky významné predĺženie benefitu PFS u pacientov dostávajúcich MPR+R v porovnaní s MPP+P (melfalan, prednizón, placebo + udržiavacia liečba placebo). Pomer rizík bol 0,37 ($p < 0,001$). *

V klinických skúšaniach fázy III u mnohopočetného myelómu s minimálne jednou predchádzajúcou terapiou bola medián doby do progresie (TTP) 60,1 týždňov u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 20,1 týždňami u pacientov liečených placebom/dexametazónom. Medián PFS bol 48,1 týždňov u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 20,0 týždňami u pacientov liečených placebom/dexametazónom. *

*text podľa SmPC

- Lenalidomid Alvogen v monoterapii je indikovaný ako udržiavacia liečba u dospelých pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili transplantáciu autológnych kmeňových buniek.
- Lenalidomid Alvogen v kombinovanej terapii je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným mnohopočetným myelómom, ktorí nespĺňajú podmienky pre transplantáciu.
- Lenalidomid Alvogen v kombinácii s dexametazónom je indikovaný na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili minimálne jednu predchádzajúcu terapiu.
- Lenalidomid je štruktúrne blízky talidomidu. Talidomid je známa humánna teratogénna látka, ktorá spôsobuje závažné život ohrozujúce pôrodné vady. Prebehla štúdia embryofetálneho vývoja u opíc, ktoré dostávali lenalidomid v dávkach do 4 mg/kg/deň. Zistenia z tejto štúdie ukázali, že lenalidomid viedol k malformáciám (krátke končatiny, ohnuté prsty, zápästie a/alebo chvost, nadmerný alebo nedostatočný počet prstov) u mláďat opičích samíc, ktoré v priebehu tehotenstva dostávali liečivo. Talidomid viedol v tejto istej štúdii k podobnému typu malformácií. Pri užívaní lenalidomidu v priebehu tehotenstva je možné očakávať teratogénny účinok. Z toho dôvodu je lenalidomid kontraindikovaný v tehotenstve a u plodných žien, ak nie sú zaistené podmienky programu prevencie tehotenstva popísané v tejto brožúre.
- Všetci plodní muži a ženy musia podstúpiť poradenstvo zamerané na potrebu predísť tehotenstvu (kontrolné zoznamy pre poradenstvo sú súčasťou tejto dokumentácie).
- Pacienti musia byť schopní dodržiavať požiadavky bezpečného použitia lenalidomidu.
- Pacienti musia dostať zodpovedajúcu edukačnú brožúru pre pacientov a kartičku pacienta.

Bezpečnostné rady relevantné pre všetkých pacientov

1. Myelosupresia

- Neutropénia a trombocytopenia sú významné toxické účinky limitujúce dávku.
 - Kompletný krvný obraz, vrátane sledovania hladiny leukocytov s diferenciálnym počtom, hladiny trombocytov, hemoglobínu a hematokritu je nutné stanoviť na začiatku a následne každý týždeň po dobu prvých 8 týždňov liečby lenalidomidom a následne mesačne za účelom sledovania výskytu cytopénie. V prípade neutropénie by mal lekár zvážiť použitie rastových faktorov v liečbe pacientov. Pacientom je nutné odporučiť neodkladne nahlásiť febrilné epizódy. Pacientom a lekárom odporúčame sledovať známky a príznaky krvácania, vrátane petechií a epistaxií, hlavne ak pacienti dostávajú konkomitantné lieky s tendenciou indukovať krvácanie. Súbežné podávanie lenalidomidu s inými myelosupresívnymi liekmi je možné iba s veľkou opatrnosťou.

Novo diagnostikovaní pacienti s mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili ASCT, na udržiavacej liečbe lenalidomidom

Nežiaduce účinky z klinického skúšania CALGB 100104 zahŕňali udalosti hlásené po vysokých dávkach melfalanu a ASCT (HDM/ASCT) a udalosti z obdobia udržiavacej liečby. Druhá analýza identifikovala udalosti, ku ktorým došlo na začiatku udržiavacej liečby. V IFM 2005-02 sú zahrnuté nežiaduce reakcie iba z obdobia udržiavacej liečby.

Celkovo bola neutropénia 4. stupňa pozorovaná s vyššou frekvenciou v skupine udržiavacej liečby lenalidomidom v porovnaní so skupinami udržiavacej liečby placebo v 2 klinických skúšaniach hodnotiacich udržiavaciu liečbu lenalidomidom u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT (32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs 1,8 % po zahájení udržiavacej liečby] v CALGB 100104, resp. 16,4 % vs 0,7 % v IFM 2005-02). Nežiaduce účinky charakteru neutropénie spojené s liečbou, ktoré viedli k vysadeniu lenalidomidu, boli hlásené u 2,2 % pacientov v klinickom skúšaní CLABG 100104 a 2,4 % pacientov v IFM 2005-02. Febrilná neutropénia 4. stupňa bola hlásená s podobnými frekvenciami v skupinách udržiavacej liečby lenalidomidom v porovnaní so skupinami udržiavacej liečby placebo v oboch klinických skúšaniach (0,4 % vs 0,5 % [0,4 % vs 0,5 % po zahájení udržiavacej liečby] v CALGB 100104 a 0,3 % vs 0 % v IFM 2005-02). Pacientom je nutné odporučiť, aby čo najskôr nahlásili febrilné epizódy. Môže byť nutné prerušiť liečbu a/alebo znížiť dávku.



Trombocytopenia 3. alebo 4. stupňa bola pozorovaná s vyššou frekvenciou v skupine udržiavacej liečby lenalidomidom v porovnaní so skupinami udržiavacej liečby placebom v klinických skúšaní hodnotiacich udržiavaciu liečbu lenalidomidom u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT (37,5 % vs. 30,3 % [17,9 % vs 4,1 % po zahájení udržiavacej liečby] v CALGB 100104, resp. 13,0 % vs 2,9 % v IFM 2005-02). Pacientom a lekárom odporúčame sledovať známky a príznaky krvácania, vrátane petechií a epistaxií, hlavne ak pacienti dostávajú konkomitantné lieky s tendenciou indukovať krvácanie.

Pacienti s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nespĺňajú podmienky pre transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s nízkymi dávkami dexametazónu

V skupinách lenalidomidu v kombinácii s nízkou dávkou dexametazónu bola neutropénia 4. stupňa pozorovaná menej než v skupine porovnáwanej liečby (8,5 % v Rd [kontinuálna liečba] a Rd18 [liečba v 18 štvortýždenných cykloch] v porovnaní s 15 % v skupine melfalanu/prednizonu/talidomidu). Epizódy sterilnej neutropénie 4. stupňa zodpovedali skupine porovnáwanej liečby (0,6 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v Rd a Rd18 v porovnaní s 0,7 % v skupine melfalanu/prednizonu/talidomidu).

Trombocytopenia 3. alebo 4. stupňa bola pozorovaná v menšej miere v skupinách Rd a Rd18 než v skupine porovnáwanej liečby (8,1 % vs. 11,1 %).

Pacienti s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí nespĺňajú podmienky pre transplantáciu, liečení lenalidomidom v kombinácii s melfalanom a prednizónom

Kombinácia lenalidomidu s melfalanom a prednizónom u pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom je spojená s vyššou incidenciou neutropénie 4. stupňa (34,1 % v skupine melfalanu, prednizónu a lenalidomidu s následnou liečbou lenalidomidom [MPR+R] a melfalanu, prednizónu a lenalidomidu s následným užívaním placeba [MPR+p] v porovnaní so 7,8 % pacientov liečených MPP+p). Bola pozorovaná vyššia frekvencia febrilnej neutropénie 4. stupňa (1,7 % v MPR+R/MPR+p v porovnaní s 0,0 % v MPP+p).

Kombinácia lenalidomidu s melfalanom a prednizónom u pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom je spojená s vyššou incidenciou trombocytopenie 3. a 4. stupňa (40,4 % u pacientov liečených MPR+R/MPR+p v porovnaní s 13,7 % u pacientov liečených MPP+p).

Mnohopočetný myelóm s minimálne jednou predchádzajúcou liečbou

Kombinácia lenalidomidu s dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou je spojená s vyššou incidenciou neutropénie 4. stupňa (5,1 % u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,6 % pacientov užívajúcich placebo/dexametazón). Epizódy neutropénie 4. stupňa boli pozorované zriedkavo (0,6 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,0 % u pacientov liečených placebom/dexametazónom).

Kombinácia lenalidomidu s dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyššou incidenciou trombocytopenie 3. a 4. stupňa (9,9 %, resp. 1,4 %, u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 2,3 % a 0,0 % u pacientov užívajúcich placebo/dexametazón).

Liečbu lenalidomidom by mal riadiť lekár so skúsenosťami v použití onkologických terapií.

V nižšie uvedenej indikácii:

- Dávka sa upravuje na základe klinických a laboratórnych zistení.
- V prípade nutnosti riešiť trombocytopeniu 3. alebo 4. stupňa, neutropéniu alebo inú toxicitu 3. alebo 4. stupňa spojenú s lenalidomidom odporúčame úpravy dávky v priebehu liečby a reštartovanie liečby.

1.1 Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm (MDMM)

Udržiavacia liečba lenalidomidom u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu autológnych kmeňových buniek (ASCT)

Udržiavaciu liečbu lenalidomidom je nutné zahájiť po adekvátnom hematologickom zotavení po ASCT u pacientov bez známkov progresie. Lenalidomid je zakázané nasadiť, ak je absolútny počet neutrofilov (ANC) $<1,0 \times 10^9/l$ a/alebo hladina trombocytov $<75 \times 10^9/l$.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná počiatočná dávka je 10 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne kontinuálne (v dni 1 až 28 opakovaných 28-denných cyklov) podávaná až do progresie ochorenia alebo intolerancie. Po 3 cykloch udržiavacej liečby lenalidomidom je možné dávku zvýšiť na 15 mg perorálne jedenkrát denne, ak je tolerovaná.

■ Kroky zníženia dávky

	Počiatočná dávka (10 mg)	V prípade zvýšenia dávky (15 mg) ^a
Úroveň dávky -1	5 mg	10 mg
Úroveň dávky -2	5 mg (dni 1-21 každý 28-denný cyklus)	5 mg
Úroveň dávky -3	Nerelevantné	5 mg (dni 1-21 každý 28-denný cyklus)
	Nepoužívajte dávku nižšiu než 5 mg (dni 1-21 každý 28 denný cyklus)	

^a Po 3 cykloch udržiavacej liečby lenalidomidom je možná dávku zvýšiť na 15 mg perorálne jedenkrát denne, ak je tolerovaná.

■ Trombocytopenia

Keď trombocyty	Odporúčaný priebeh
Poklesnú na $<30 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom Znovu nasadte lenalidomid na úrovni dávky -1 jedenkrát denne
U každého následného poklesu pod úroveň $30 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom Opäť nasadte liečbu lenalidomidom na ďalšej nižšej úrovni dávky jedenkrát denne

■ Neutropénia

Keď trombocyty	Odporúčaný priebeh ^a
Poklesnú na $<0,5 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom Znovu nasadte lenalidomid na úrovni dávky -1 jedenkrát denne
U každého následného poklesu pod úroveň $<0,5 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom Pokračujte v liečbe lenalidomidom na ďalšej nižšej úrovni dávky jedenkrát denne.

^a Podľa uváženia lekára – ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkoľvek úrovni dávky, doplňte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) a ponechajte dávku lenalidomidu na danej úrovni.

Lenalidomid v kombinácii s dexametazónom až do progresie ochorenia u pacientov, ktorí nespĺňajú podmienky pre transplantáciu

Lenalidomid je zakázané nasadiť, ak je absolútny počet neutrofilov (ANC) $<1,0 \times 10^9/l$ a/alebo hladina trombocytov $<50 \times 10^9/l$.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná počiatková dávka je 25 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v dni 1 až 21 opakovaných 28-denných cyklov.

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

■ Kroky zníženia dávky

	Lenalidomid	Dexametazón ^a
Počiatková dávka	25 mg	40 mg
Úroveň dávky -1	20 mg	20 mg
Úroveň dávky -2	15 mg	12 mg
Úroveň dávky -3	10 mg	8 mg
Úroveň dávky -4	5 mg	4 mg
Úroveň dávky -5	2,5 mg	Nerelevantné

^a Zníženie dávky oboch liečiv je možné riadiť nezávisle

■ Trombocytopenia

Keď trombocyty	Odporúčaný priebeh
Poklesnú na $<25 \times 10^9/l$	Vysaďte lenalidomid po zvyšok cyklu ^a
Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Znížte o jednu úroveň dávky pri aplikácii v ďalšom cykle

^a Ak sa toxicita limitujúca dávku (DLT) objaví v >15 deň cyklu, lenalidomid bude vysadený po zvyšok aktuálneho 28-denného cyklu.

■ Neutropénia

Keď trombocyty	Odporúčaný priebeh
Poklesnú prvýkrát na $<0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 1 \times 10^9/l$, keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Opäť nasadte liečbu lenalidomidom na počiatkovej dávke jedenkrát denne
Vrátia sa a $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď dôjde k hematologickým toxickým účinkom závislým od dávky iným než neutropénia	Znovu nasadte lenalidomid na úrovni dávky -1 jedenkrát denne
U každého následného poklesu pod úroveň $<0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom na ďalšej nižšej úrovni dávky jedenkrát denne.

V prípade hematologickej toxicity je možné lenalidomid znovu zaviesť na ďalšej vyššej úrovni dávky (až do počiatkovej dávky) po zlepšení funkcie kostnej drene (bez hematologickej toxicity minimálne 2 po sebe nasledujúce cykly: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ s hladinou trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ na začiatku nového cyklu).

Lenalidomid v kombinácii s melfalanom a prednizónom s následnou udržiavacou liečbou lenalidomidom u pacientov, ktorí nespĺňajú podmienky pre transplantáciu

Lenalidomid je zakázané nasadiť, ak je ANC $<1,5 \times 10^9/l$ a/alebo hladina trombocytov $<75 \times 10^9/l$.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná počiatočná dávka lenalidomidu je 10 mg perorálne jedenkrát denne v dni 1 až 21 opakovaných 28-denných cyklov po dobu až 9 cyklov, melfalan 0,18 mg/kg perorálne v dni 1 až 4 opakovaných 28-denných cyklov, prednizón 2 mg/kg perorálne v dni 1 až 4 opakovaných 28-denných cyklov. Pacienti, ktorí absolvujú 9 cyklov alebo ktorí nie sú schopní dokončiť kombinovanú liečbu v dôsledku intolerancie, sú liečení lenalidomidom v monoterapii nasledovne: 10 mg perorálne jedenkrát denne v dni 1 až 21 opakovaných 28-denných cyklov podávaných až do progresie ochorenia.

■ Kroky zníženia dávky

	Lenalidomid	Dexametazón ^a	Prednizón
Počiatočná dávka	10 mg ^a	0,18 mg/kg	2 mg/kg
Úroveň dávky -1	7,5 mg	0,14 mg/kg	1 mg/kg
Úroveň dávky -2	5 mg	0,10 mg/kg	0,5 mg/kg
Úroveň dávky -3	2,5 mg	Nerelevantné	0,25 mg/kg

^a Ak je neutropénia jedinou toxicitou na akejkolvek úrovni dávky, doplňte faktor stimulujúci kolónie granulocytov (G-CSF) a ponechajte dávku lenalidomidu na danej úrovni.

■ Trombocytopenia

Keď trombocyty	Odporúčaný priebeh
Poklesnú prvýkrát na $<25 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 25 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom Znovu nasadte lenalidomid a melfalan na úrovni dávky-1
U každého následného poklesu pod úroveň $30 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom Opäť nasadte liečbu lenalidomidom na ďalšej
Návrat na $\geq 30 \times 10^9/l$	nižšej úrovni dávky (úroveň dávky -2 alebo -3) jedenkrát denne.

■ Neutropénia

Keď neutrofilny	Odporúčaný priebeh
Poklesnú prvýkrát na $<0,5 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Prerušte liečbu lenalidomidom Opäť nasadte liečbu lenalidomidom na počiatočnej dávke jedenkrát denne
Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, ak sú pozorované iné hematologické toxicity závislé od dávky než neutropénia	Znovu nasadte lenalidomid na úrovni dávky -1 jedenkrát denne
U každého následného poklesu pod úroveň $<0,5 \times 10^9/l$ Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom Pokračujte v liečbe lenalidomidom na ďalšej nižšej úrovni dávky jedenkrát denne.

^a Ak subjekt nedostával liečbu G-CSF, nasadte ju. V deň 1 ďalšieho cyklu pokračujte s G-CSF podľa potrieb a ponechajte dávku lenalidomidu stabilnú, ak bola neutropénia jediným DLT. V opačnom prípade znížte na začiatku ďalšieho cyklu o jednu úroveň dávky.

1.2 Mnohopočetný myelóm s minimálne jednou predchádzajúcou liečbou

Lenalidomid je zakázané nasadiť, ak je ANC < 1,0 x 10⁹/l a/alebo hladiny trombocytov < 75 x 10⁹/l alebo v závislosti od infiltrácie kostnej drene plazmatickými bunkami a hladiny trombocytov < 30 x 10⁹/l.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná počiatočná dávka je 25 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v dni 1 až 21 opakovaných 28-denných cyklov. Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg perorálne jedenkrát denne v dni 1 až 4, 9 až 12 a 17 až 20 každého 28-denného cyklu po dobu prvých 4 cyklov liečby a následne 40 mg jedenkrát denne v dni 1 až 4 každých 28 dní. Predpisujúci lekári by mali starostlivo vyhodnotiť použitú dávku dexametazónu na základe stavu pacienta a ochorenia.

■ Kroky zníženia dávky lenalidomidu

Počiatočná dávka	25 mg
Úroveň dávky -1	15 mg
Úroveň dávky -2	10 mg
Úroveň dávky -3	5 mg

■ Trombocytopenia

Keď trombocyty	Odporúčaná postup
Poklesnú prvýkrát na <30 x 10 ⁹ /l Vrátia sa na ≥30 x 10 ⁹ /l	Prerušite liečbu lenalidomidom Znovu nasadte lenalidomid na úrovni dávky -1
U každého následného poklesu pod úroveň 30 x 10 ⁹ /l Návrat na ≥ 30 x 10 ⁹ /l	Prerušite liečbu lenalidomidom Pokračujte v liečbe lenalidomidom na ďalšej nižšej úrovni dávky (úroveň dávky -2 alebo -3) jedenkrát denne. Nepoužívajte dávku nižšiu než 5 mg jedenkrát denne.

■ Neutropénia

Keď neutrofilny	Odporúčaná postup
Poklesnú prvýkrát na <0,5 x 10 ⁹ /l Vrátia sa na ≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Prerušite liečbu lenalidomidom Opäť nasadte liečbu lenalidomidom na počiatočnej dávke jedenkrát denne
Vrátia sa na ≥0,5 x 10 ⁹ /l, ak sú pozorované iné hematologické toxicity závislé od dávky než neutropénia	Znovu nasadte lenalidomid na úrovni dávky -1 jedenkrát denne
U každého následného poklesu pod úroveň <0,5 x 10 ⁹ /l Vrátia sa na ≥0,5 x 10 ⁹ /l	Prerušite liečbu lenalidomidom Pokračujte v liečbe lenalidomidom na ďalšej nižšej úrovni dávky (úroveň dávky -1, -2 alebo -3) jedenkrát denne. Nepoužívajte dávku nižšiu než 5 mg jedenkrát denne.

2. Odporúčané úpravy dávky v prípade iných toxických účinkov

- U iných toxických účinkov 3. alebo 4. stupňa, ktoré budú považované za spojené s lenalidomidom, je nutné liečbu zastaviť a znovu nasadiť na ďalšej nižšej dávke iba po poklese úrovne toxicity na stupeň ≤ 2 podľa úsudku lekára.
- U kožnej vyrážky 2. alebo 3. stupňa je vhodné zvážiť prerušenie alebo vysadenie lenalidomidu. Lenalidomid je nutné vysadiť v prípade angioedému, vyrážky 4. stupňa, exfoliatívnej alebo bulóznej vyrážky alebo pri podozrení na Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) alebo toxickú epidermálnu nekrolýzu. Liek nenasadzujte ani po ústupe týchto reakcií.

3. Venózna a arteriálna tromboembólia

- U pacientov s mnohopočetným myelómom je kombinácia lenalidomidu s dexametazónom spojená so zvýšeným rizikom venóznej tromboembólie (hladne hlboká venózna trombóza alebo pľúcna embólia). Komplikácia bola v menšej miere pozorovaná u lenalidomidu v kombinácii s melfalanom a prednizónom.
- U pacientov s mnohopočetným myelómom na monoterapii lenalidomidom bolo riziko venóznej tromboembólie (hlavne hlbokaj venóznej trombózy a pľúcnej embólie) nižšie než u pacientov s mnohopočetným myelómom liečeným lenalidomidom v kombinovanej liečbe.
- U pacientov s mnohopočetným myelómom je kombinácia lenalidomidu s dexametazónom spojená so zvýšeným rizikom arteriálnej tromboembólie (hlavne infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda). Komplikácia bola v menšej miere pozorovaná u lenalidomidu v kombinácii s melfalanom a prednizónom. Riziko ATE je nižšie u pacientov s mnohopočetným myelómom liečeným lenalidomidom než u pacientov s mnohopočetným myelómom liečeným lenalidomidom v kombinovanej terapii.
- Je nutné začať potrebné kroky za účelom minimalizácie všetkých modifikovateľných rizikových faktorov pre tromboembolické príhody (napr. prestať fajčiť, liečba hypertenzie a hyperlipidémie). Pacientov so známymi rizikovými faktormi tromboembólie, vrátane trombózy v anamnéze, je nutné starostlivo sledovať.
- Súbežné podávanie erytropoetických prípravkov alebo tromboembolické príhody v anamnéze môžu takisto zvyšovať trombotické riziko u týchto pacientov. Z toho dôvodu je nutné erytropoetické prípravky alebo iné liečivá, ktoré môžu zvyšovať riziko trombózy ako napr. hormonálna terapia, používať u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom s dexametazónom len opatrne. Erytropoetické prípravky vysadte pri koncentrácii hemoglobínu nad 12 g/dl.
- Odporúčajú sa profylaktické antitrombotické prípravky, hlavne u pacientov s ďalšími trombotickými rizikovými faktormi. Rozhodnutie začať antitrombotické profylaktické opatrenia je nutné spraviť na základe starostlivého vyhodnotenia individuálnych základných rizikových faktorov pacienta.
- Ak u pacienta dôjde k akýmkoľvek tromboembolickým príhodám, je nutné liečbu vysadiť a začať štandardnú antikoagulačnú liečbu. Po stabilizácii pacienta na antikoagulačnej liečbe a liečení prípadných komplikácií tromboembolickej príhody je možné opäť zahájiť liečbu lenalidomidom v pôvodnej dávke závislej od vyhodnotenia prínosov a rizík. Pacient by mal pokračovať v antikoagulačnej liečbe po dobu terapie lenalidomidom.
- Pacientom odporúčame sledovať známky a príznaky tromboembolizácie. Pacientov poučte, aby v prípade príznakov ako dyspnoe, bolesti na hrudníku, opuchy paží alebo dolných končatín vyhľadali pomoc lekára.

4. Pacienti s renálnym zlyhaním

- Lenalidomid sa primárne vylučuje obličkami. Z toho dôvodu je u pacientov s narušenými renálnymi funkciami nutné opatrne voliť dávku a renálne funkcie sledovať.
- U pacientov s miernym narušeným renálnych funkcií a mnohopočetným myelómom nie sú nutné žiadne úpravy dávok. U pacientov so stredne ťažkým až ťažkým narušením renálnych funkcií alebo terminálnym renálnym ochorením sa odporúčajú na začiatku liečby a v jej priebehu nasledujúce úpravy dávok.

Mnohopočetný myelóm

Renálne funkcie (CLcr)	Úprava dávky (Dni 1 až 21 opakovaných 28-denných cyklov)
Stredne ťažké narušenie renálnych funkcií ($30 \leq \text{CLcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg jedenkrát denne ¹
Ťažké narušenie renálnych funkcií ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, nevyžadujúce dialýzu)	7,5 mg jedenkrát denne ² 15 mg každý druhý deň
Terminálne renálne ochorenie (ESRD) ($\text{CLcr} < 30 \text{ ml/min}$, vyžadujúce dialýzu)	5 mg jedenkrát denne. V dni, kedy prebieha dialýza, je nutné dávku podať až po dialýze.

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

² V krajinách, kde je k dispozícii 7,5 mg kapsula.

Po začatí liečby lenalidomidom je nutné následné úpravy dávky lenalidomidu u pacientov s narušenými renálnymi funkciami založiť na individuálnej tolerancii liečby pacientom podľa popisu vyššie.

5. Porucha funkcie pečene

Populačné farmakokinetické analýzy zahŕňali pacientov s miernym narušením funkcií pečene ($N=16$, celkový bilirubín >1 až $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ alebo $\text{AST} > \text{ULN}$) a ukázali, že mierne narušenie funkcií pečene nemá vplyv na klírens lenalidomidu (expozícia v plazme). Nie sú k dispozícii žiadne údaje o pacientoch so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene.

Lenalidomid nebol predmetom formálnych štúdií u pacientov s poruchou funkcie pečene a nie sú k dispozícii žiadne špecifické odporúčania pre dávkovanie.

6. Periférna neuropatia

Lenalidomid je štrukturálne blízky talidomidu, ktorý spôsobuje závažnú periférnu neuropatiu. Pri dlhodobom použití lenalidomidu v liečbe novo diagnostikovaného mnohopočetného myelómu nebol pozorovaný žiadny nárast výskytu periférnej neuropatie.

7. Alergické reakcie

U pacientov liečených lenalidomidom boli hlásené alergické reakcie / reakcie z precitlivenosti. Pacienti s anamnézou alergickej reakcie pri liečbe talidomidom vyžadujú starostlivé sledovanie, keďže sú v literatúre uvádzané možné krížové reakcie medzi lenalidomidom a talidomidom.

8. Závažné kožné reakcie

Bol nahlásený Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Lenalidomid je nutné vysadiť v prípade exfoliatívnej alebo bulóznej vyrážky alebo pri podozrení na SJS alebo TEN. Prípravok nenasadzuje ani po ústupe týchto reakcií. Prerušenie alebo vysadenie lenalidomidu je nutné zvážiť u iných foriem kožných reakcií v závislosti od závažnosti. Pacienti s anamnézou závažnej vyrážky spojenej s liečbou talidomidom by nemali dostávať lenalidomid.

9. Druhé primárne malignity

Zvýšenie výskytu druhých primárnych malignít (SPM) bolo pozorované v klinických skúšaníach u pacientov s myelómom liečených lenalidomidom/dexametazónom (3,98 na 100 pacientorokov) v porovnaní s kontrolami (1,38 na 100 pacientorokov). Neinvazívne SPM zahŕňajú bazalióm alebo spinocelulárne karcinómy. Väčšina invazívnych SPM boli solídne tumorózne malignity.

V klinických skúšaníach novo diagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí nespĺňali podmienky pre transplantáciu, bolo pozorované 4,9-násobné zvýšenie incidencie hematologických SPM (prípady AML) u pacientov liečených lenalidomidom v kombinácii s melfalanom a prednizónom až do progresie (1,75 na 100 pacientorokov) v porovnaní s melfalanom v kombinácii s prednizónom (0,36 na 100 pacientorokov).

2,12-násobné zvýšenie incidencie solídnych tumorózných SPM bolo pozorované u pacientov liečených lenalidomidom (9 cyklov) v kombinácii s melfalanom a prednizónom (1,57 na 100 pacientorokov) v porovnaní s melfalanom v kombinácii s prednizónom (0,74 na 100 pacientorokov).

U pacientov liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom do progresie alebo po dobu 18 mesiacov nedošlo k nárastu incidencie hematologických SPM (0,16 na 100 pacientorokov) v porovnaní s talidomidom v kombinácii s melfalanom a prednizónom (0,79 na 100 pacientorokov).

1,3-násobné zvýšenie incidencie solídnych tumorózných SPM bolo pozorované u pacientov liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom až do progresie alebo po dobu 18 mesiacov (1,58 na 100 pacientorokov) v porovnaní s talidomidom v kombinácii s melfalanom a prednizónom (1,19 na 100 pacientorokov).

Zvýšené riziko sekundárnych primárnych malignít spojených s lenalidomidom je relevantné takisto v kontexte NDMM po transplantácii kmeňových buniek. Aj keď riziko nie je plne charakterizované, je nutné naň myslieť pri zvažovaní a použití lenalidomidu v týchto podmienkach.

Incidencia hematologických malignít, hlavne AML, MDS a B-lymfocytárnych malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu) bola 1,31 na 100 pacientorokov pre skupiny lenalidomidu a 0,58 na 100 pacientorokov pre skupiny placeba (1,02 na 100 pacientorokov u pacientov exponovaných lenalidomidu po ASCT a 0,60 na 100 pacientorokov u pacientov nevystavených lenalidomidu po ASCT). Incidencia solídnych tumorózných SPM bola 1,36 na 100 pacientorokov pre skupiny lenalidomidu a 1,05 na 100 pacientorokov pre skupiny placeba (1,26 na 100 pacientorokov u pacientov exponovaných lenalidomidu po ASCT a 0,60 na 100 pacientorokov u pacientov, ktorí neboli vystavení lenalidomidu po ASCT). Riziko vzniku hematologických SPM je nutné zvážiť pred zahájením liečby lenalidomidom v kombinácii s melfalanom alebo ihneď po vysokých dávkach melfalanu a ASCT. Lekári by mali starostlivo vyhodnotiť pacientov pred liečbou a v jej priebehu za použitia štandardného onkologického skríningu výskytu SPM a protokolov pracoviska podľa indikácií.

10. Infekcie s neutropéniou alebo bez nej

Pacienti s mnohopočetným myelómom majú zvýšené riziko rozvoja infekcií, vrátane pneumónie. Vyšší výskyt infekcií bol pozorovaný s lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom než u MPT. Infekcie ≥ 3 . stupňa sa objavili v kontexte neutropénie u menej než jednej tretiny pacientov. Pacientov so známymi rizikovými faktormi infekcií je nutné starostlivo sledovať. Všetkým pacientom je nutné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc ihneď pri prvých známkach infekcie (napr. kašeľ, horúčka atď.), čím sa zaisťujú skorá liečba za účelom zníženia závažnosti.

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

Niektoré prípady reaktivácie vírusov mali fatálne dôsledky.

Niektoré prípady reaktivácie herpes zoster viedli k diseminovanému herpes zoster, meningitíde spôsobenej vírusom herpes zoster alebo oftalmickému herpes zoster, ktoré si vyžiadali pozastavenie alebo trvalé vysadenie liečby lenalidomidom a adekvátnu antivírusovú liečbu.

Reaktivácia hepatitídy B bola vzácné hlásená u pacientov dostávajúcich lenalidomid s anamnézou infekcie HBV. Niektoré z týchto prípadov progredovali do akútneho zlyhania pečene, čo si vyžiadalo vysadenie lenalidomidu a adekvátnu antivírusovú liečbu. Pred zahájením liečby lenalidomidom je nutné overiť stav infekcie vírusom hepatitídy B. U pacientov s pozitívnymi výsledkami testov na infekciu HBV odporúčame konzultovať lekára so skúsenosťami s liečbou hepatitídy B. Pri použití lenalidomidu u pacientov s anamnézou infekcie HBV, vrátane anti-HBc pozitívnych, ale HBsAg negatívnych pacientov, je nutné postupovať opatrne. Týchto pacientov je nutné po celú dobu liečby starostlivo sledovať, či sa u nich nerozvinú známky a príznaky aktívnej infekcie HBV.

11. Poruchy funkcie pečene

- U pacientov liečených lenalidomidom v kombinovanej terapii bolo popísané zlyhanie pečene, vrátane fatálnych prípadov: akútne zlyhanie pečene, toxická hepatitída, cytolytická hepatitída, cholestatická hepatitída a zmiešaná cytolytická/cholestatická hepatitída. Mechanizmy závažnej liekovej hepatotoxicity sú neznáme, aj keď môžu v niektorých prípadoch preexistujúce vírusové ochorenie pečene, zvýšená hladina pečeňových enzýmov v úvode a potenciálne antibiotická liečba predstavovať rizikové faktory.

Abnormálne testy funkcií pečene boli hlásené bežne a boli vo všeobecnosti asymptomatické a reverzibilné po vysadení dávky. Po návratu parametrov na východiskovú úroveň je možné zvážiť liečbu nižšou dávkou.

- Lenalidomid sa vylučuje obličkami. U pacientov s narušenými funkciami obličiek je dôležité upraviť dávku v rámci prevencie plazmatických hladín, ktoré môžu zvyšovať riziko významných hematologických nežiaducich účinkov alebo hepatotoxicity. Odporúčame sledovať funkcie pečene, hlavne v prípade anamnézy alebo súbežnej vírusovej infekcie pečene alebo pri kombinácii lenalidomidu v liekmi, ktoré sú spojené s dysfunkciou pečene.

12. Likvidácia nechceného liečiva a iná manipulácia

- Kapsuly je zakázané otvárať alebo drviť. Ak dôjde ku kontaktu lenalidomidu s kožou, je kožu nutné ihneď a starostlivo umyť mydlom a vodou. Ak príde lenalidomid od kontaktu so sliznicami, je ich nutné starostlivo umyť vodou.
- Pacientom je nutné zdôrazniť, aby nikdy nedávali lenalidomid iným osobám a všetky nepoužité kapsuly vrátili na konci liečby do lekárne.

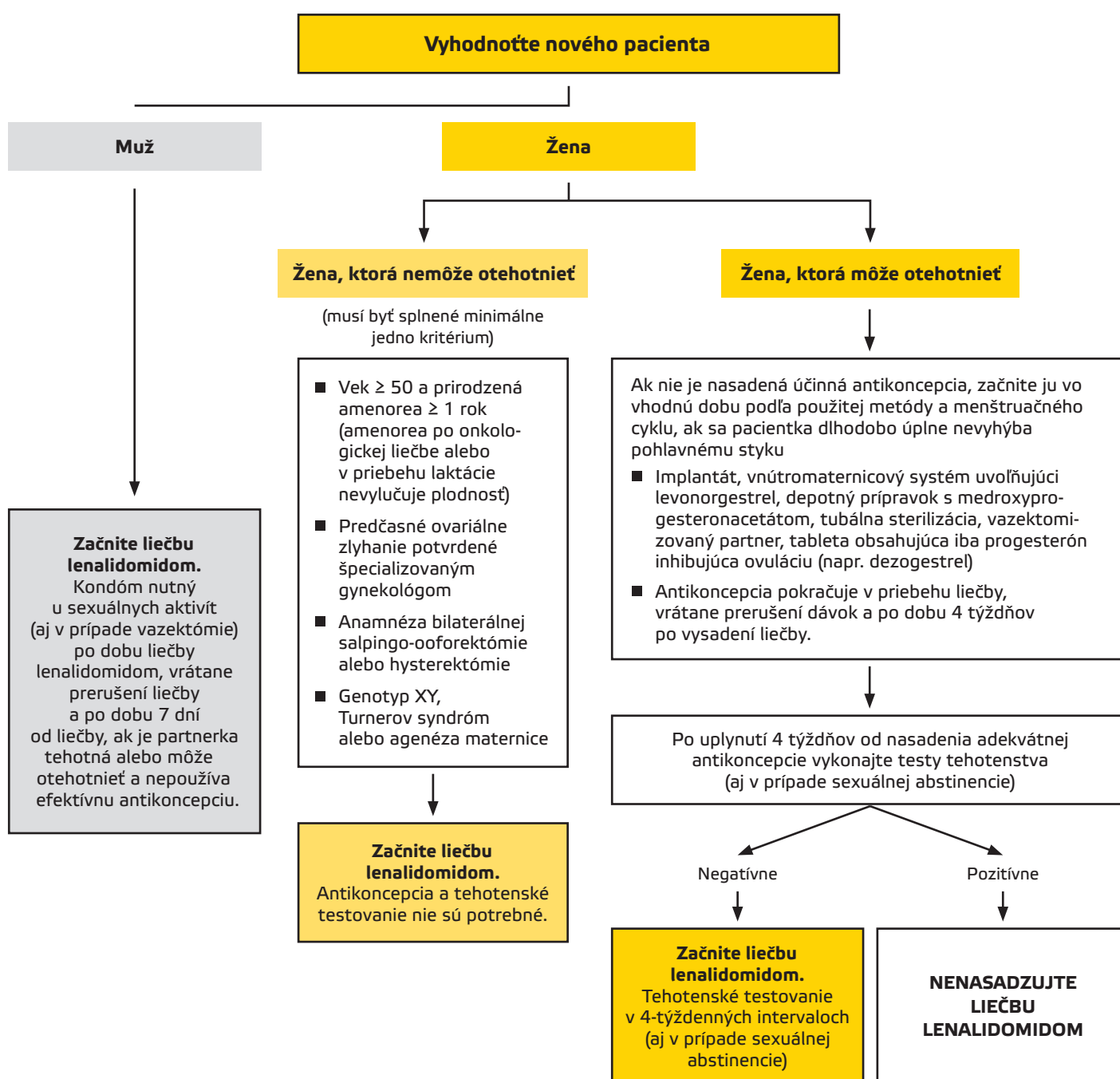
13. Darovanie krvi

Pacienti by nemali v priebehu liečby a podobu 7 dní od vysadenia lenalidomidu darovať krv.

Lokálne úpravy preskripcie vydávaného lenalidomidu špecifické pre jednotlivé krajiny, tzn. lokálne popisy požiadaviek miestnych PPP zahŕňajú obmedzenie vydávania plodným ženám na maximálne 7 dní od preskripcie.

Program prevencie tehotenstva

- Lenalidomid je štruktúralne blízky talidomidu. Talidomid je známa humánna teratogénne účinná látka. Lenalidomid viedol u opíc k malformáciám podobným malformáciám popisovaným u talidomidu. Pri užívaní lenalidomidu v priebehu tehotenstva je možné u ľudí očakávať teratogénny účinok.
- Lenalidomid Alvogen je v tehotenstve kontraindikovaný. Takisto je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, ak nie sú splnené všetky podmienky Programu prevencie tehotenstva u lenalidomidu.
- Program prevencie tehotenstva je uvedený v nasledujúcom algoritme



■ Pacientky spĺňajúce nasledujúce kritériá nie sú považované za plodné:

- Vek ≥ 50 a prirodzená amenorea po dobu 1 roku alebo viac (amenorea po onkologickej liečbe alebo v priebehu laktácie nevylučuje plodnosť)
- Potvrdené predčasné ovariálne zlyhanie, ak potvrdil špecializovaný gynekológ
- Anamnéza bilaterálnej salpingo-ooforektómie alebo hysterektómie
- Genotyp XY, Turnerov syndróm alebo agenéza maternice

V prípade neistoty, či pacientka spĺňa uvedené kritériá, odošlite pacientku na gynekologické vyšetrenie.

Bezpečnostné pokyny pre ženy, ktoré môžu otehotnieť

■ Vzhľadom na teratogénny potenciál lieku Lenalidomid Alvogen je nutné predísť expozícii plodu.

■ Pacientky, ktoré môžu otehotnieť (aj keď majú amenoreu) musia:

- Používať účinnú metódu antikoncepcie po dobu 4 týždňov pred začatím liečby, v jej priebehu a do uplynutia 4 týždňov po liečbe lenalidomidom a dokonca v prípade prerušenia dávky, alebo
- sa musia po celú dobu vyhnúť pohlavnému styku
 - a
 - podstúpiť tehotenský test pod dohľadom lekára s negatívnym výsledkom (s minimálnou citlivosťou séra 25 mIU/ml) po stabilnom používaní antikoncepcie po dobu 4 týždňov, v 4-týždenných intervaloch v priebehu liečby (to zahŕňa prerušenia liečby) a 4 týždne na konci liečby (ak nemajú potvrdenú tubálnu sterilizáciu). Do tejto skupiny patria aj plodné ženy, ktoré potvrdia absolútnu kontinuálnu sexuálnu abstinenciu.
 - Pacientky požiadajte, aby informovali lekára predpisujúceho antikoncepciu o liečbe lenalidomidom.
 - Pacientky požiadajte, aby vás informovali, ak bude nutné zmeniť metódu antikoncepcie alebo antikoncepciu vysadiť.
Ak pacientka nemá zavedenú účinnú antikoncepciu, je ju nutné odoslať gynekológovi s adekvátnymi skúsenosťami, ktorý pacientke antikoncepčné metódy vysvetlí, aby bolo možné antikoncepciu zahájiť.

Nasledujúce je možné považovať za príklady vhodných metód antikoncepcie:

- ✓ Implantát
- ✓ Vnútromaternicový systém uvoľňujúci levonorgestrel (IUS)
- ✓ Depotný preparát s medroxyprogesterónacetátom
- ✓ Tubálna sterilizácia
- ✓ Sexuálny styk iba s partnerom, ktorý podstúpil vazektómiu; vazektómia musí byť potvrdená dvomi analýzami spermy s negatívnymi výsledkami
- ✓ Tablety obsahujúce čistý progesterón inhibujúci ovuláciu (tzn. dezogestrel)

Vzhľadom na zvýšené riziko venózneho tromboembólie u pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich lenalidomid v kombinovanej terapii a v menšej miere u pacientov s mnohopočetným myelómom na monoterapii lenalidomidom sa neodporúčajú kombinované antikoncepčné prípravky. Ak pacientka v súčasnosti používa kombinovaný perorálny antikoncepčný prípravok, je vhodné ju previesť na jednu z vyššie uvedených efektívnych metód. Riziko venózneho tromboembólie pokračuje po dobu 4 až 6 týždňov po vysadení kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Účinnosť antikoncepčných steroidov môže byť znížená v priebehu kombinovanej liečby s dexametazónom.

Implantáty a vnútromaternicové systémy uvoľňujúce levonorgestrel sú spojené so zvýšeným rizikom infekcie v dobe zavedenia a nepravidelného vaginálneho krvácania. Hlavne u pacientok s neutropéniou je vhodné zväžiť profylaktické antibiotiká.

Vnútromaternicové pomôcky uvoľňujúce med' sa vo všeobecnosti neodporúčajú vzhľadom na potenciálne riziká infekcie v dobe zavedenia a menštruačných krvných strát, ktoré môžu u pacientok s neutropéniou alebo trombo-cytopeniou byť významné.

- Poučte svoju pacientku, že v prípade tehotenstva v priebehu liečby lenalidomidom, musí liečbu ihneď vysadiť a ihneď informovať svojho lekára.

Bezpečnostné pokyny pre mužov

- Vzhľadom na očakávaný teratogénny potenciál lenalidomidu je nutné predísť expozícii plodu.
- Lenalidomid je prítomný v sperme. Z toho dôvodu by mali pacienti mužského pohlavia používať kondómy po celú dobu liečby, po dobu prerušenia dávkovania a po dobu 7 dní od vysadenia liečby, ak je ich partnerka tehotná alebo plodná, ale neužíva účinnú antikoncepciu, aj keď pacient podstúpil vaskektómiu.
- Pacientov je nutné poučiť, že ak ich partnerka otehotnie v dobe, keď užívajú lenalidomid alebo krátko po vysadení lenalidomidu, musia ihneď informovať svojho ošetrojúceho lekára. Partnerka pacienta musí ihneď informovať svojho lekára. Odporúčame pacientku odoslať lekárovi so špecializáciou na teratológiu, aby pacientku vyšetril a odporučil ďalší postup.

Požiadavky v prípade podozrenia na tehotenstvo

- ✓ Pacientke je nutné liečbu vysadiť
- ✓ Odošlite pacientku k lekárovi so špecializáciou na teratológiu, aby pacientku vyšetril a odporučil ďalší postup.
- ✓ Všetky takéto udalosti nahláste spoločnosti Alvogen.
Formulár hlásenia tehotenstva je súčasťou tejto dokumentácie.
Kontaktné údaje spoločnosti Alvogen: **PV-Slovakia@zentiva.com**
- ✓ Spoločnosť Alvogen chce sledovať všetky tehotenstvá.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná ul. 11
825 08 Bratislava 26
Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásenia môžete zasielať aj na: PV-Slovakia@zentiva.com

Kontaktné údaje

Ak máte záujem o informácie alebo máte otázky týkajúce sa riešenia rizík produktov spoločnosti Alvogen a Programu prevencie tehotenstva, kontaktujte PV-Slovakia@zentiva.com

Prílohy

- ✓ Kontrolné zoznamy
- ✓ Formulár hlásenia tehotenstva
- ✓ Karta pacienta
- ✓ Príručka pre pacientov
- ✓ SPC lieku