

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Lenalidomid STADA 5 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomid STADA 10 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomid STADA 15 mg tvrdé kapsuly
Lenalidomid STADA 25 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lenalidomid STADA 5 mg tvrdé kapsuly
Každá kapsula obsahuje 5 mg lenalidomidu.
Pomocná látka so známym účinkom
Každá kapsula obsahuje 107 mg laktózy.

Lenalidomid STADA 10 mg tvrdé kapsuly
Každá kapsula obsahuje 10 mg lenalidomidu.
Pomocná látka so známym účinkom
Každá kapsula obsahuje 214 mg laktózy.

Lenalidomid STADA 15 mg tvrdé kapsuly
Každá kapsula obsahuje 15 mg lenalidomidu.
Pomocná látka so známym účinkom
Každá kapsula obsahuje 120 mg laktózy.

Lenalidomid STADA 25 mg tvrdé kapsuly
Každá kapsula obsahuje 25 mg lenalidomidu.
Pomocná látka so známym účinkom
Každá kapsula obsahuje 200 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Lenalidomid STADA 5 mg tvrdé kapsuly
Kapsuly s nepriehľadným zeleným vrchnákom/svetlohnedým telom, veľkosti 2, s rozmermi 17,50-18,50 mm, potlačené čiernym atramentom s označením „LP“ na vrchnáku kapsuly a „638“ na tele kapsuly a naplnené bielym práškom.

Lenalidomid STADA 10 mg tvrdé kapsuly
Kapsuly s nepriehľadným žltým vrchnákom/šedým telom, veľkosti 0, s rozmermi 21,20-22,20 mm, potlačené čiernym atramentom s označením „LP“ na vrchnáku kapsuly a „639“ na tele kapsuly a naplnené bielym práškom.

Lenalidomid STADA 15 mg tvrdé kapsuly
Kapsuly s nepriehľadným hnedým vrchnákom/šedým telom, veľkosti 2, s rozmermi 17,50-18,50 mm, potlačené čiernym atramentom s označením „LP“ na vrchnáku kapsuly a „640“ na tele kapsuly a naplnené bielym práškom.

Lenalidomid STADA 25 mg tvrdé kapsuly

Kapsuly s nepriehľadným bielym vrchnákom/bielym telom, veľkosti 0, s rozmermi 21,20-22,20 mm, potlačené čiernym atramentom s označením „LP“ na vrchnáku kapsuly a „642“ na tele kapsuly a naplnené bielym práškom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Mnohopočetný myelóm

Lenalidomid STADA ako monoterapia je indikovaný na udržiavaciu liečbu pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, ktorí podstúpili autológnu transplantáciu kmeňových buniek.

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

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

Myelodysplastický syndróm

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

Lymfóm z plášťových buniek

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

Folikulárny lymfóm

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Pre všetky indikácie uvedené nižšie:

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

Dávkovanie

Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm (newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)

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

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, pokiaľ je absolútny počet neutrofilov (Absolute Neutrophil Count, ANC) $<1,0 \times 10^9/l$, a/alebo počet trombocytov $<50 \times 10^9/l$.

Odporúčaná dávka

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

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

- Kroky pri znižovaní dávky*

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

^a Znižovanie dávky môže u oboch liekov prebiehať nezávisle.

^b V krajinách, kde je dostupná kapsula v sile 2,5 mg.

- Trombocytopénia*

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

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

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

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

^a Ak je neutropie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne jedenkrát denne yklu, liečba lenalidomidom bude *Granulocyte colony Stimulating Factor*, G-CSF), a udržiavajte dávku lenalidomidu, na základe uváženia lekára.

Pri hematologickej toxicite sa môže v liečbe lenalidomidom pokračovať v najbližšej vyššej úrovni dávky (až po začiatkovú dávku), ak liečba viedla k zlepšeniu funkcie kostnej drene (bez hematologickej toxicity aspoň 2 po sebe idúce cykly: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ s počtom trombocytov $\geq 100 \times 10^9/l$ na začiatku nového cyklu).

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

Úvodná liečba: lenalidomid v kombinácii s borteomibom a dexametazónom

Lenalidomid v kombinácii s borteomibom a dexametazónom sa nesmie začať podávať, ak je ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov je $< 50 \times 10^9/l$.

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 25 mg jedenkrát denne perorálne v dňoch 1 – 14 každého 21-dňového cyklu, v kombinácii s borteomibom a dexametazónom. Borteomib sa má podávať subkutánnou injekciou (1,3 mg/m² plochy telesného povrchu) dvakrát týždenne v dňoch 1, 4,

8 a 11 každého 21-nového cyklu. Dodatočné informácie o dávke, rozpise a úprave dávky liekov podávaných s lenalidomidom pozri časť 5.1 a zodpovedajúci Súhrn charakteristických vlastností lieku.

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

Pokračovacia liečba: Lenalidomid v kombinácii s dexametazónom až do progresie

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

• *Kroky pri znižovaní dávky*

	Lenalidomid ^a
Začiatková dávka	25 mg
Dávka na úrovni -1	20 mg
Dávka na úrovni -2	15 mg
Dávka na úrovni -3	10 mg
Dávka na úrovni -4	5 mg
Dávka na úrovni -5	2.5 mg ^b

^a Znižovanie dávok všetkých liekov môže prebiehať nezávisle

^b V krajinách, kde je dostupná kapsula v sile 2,5 mg.

• *Trombocytopénia*

Kedy trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na $< 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom a melfalánom v dávke na úrovni -1
Každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 50 \times 10^9/l$	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni -1 jedenkrát denne.

• *Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia*

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

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

- Lenalidomid v kombinácii s melfalánom a prednizónom nasledovaný udržiavacou dávkou lenalidomidu u pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na transplantáciu
Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC $< 1,5 \times 10^9/l$, a / alebo je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka je 10 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov až do 9 cyklov, melfalán 0,18 mg/kg perorálne v 1. až 4. deň opakovaných 28-dňových cyklov, prednizón 2 mg/kg perorálne v 1. až 4. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Pacienti ktorí dokončia 9 cyklov, alebo ktorí nemôžu dokončiť kombinovanú

liečbu z dôvodu intolerancie, sú liečení monoterapiou lenalidomidom nasledujúcim spôsobom: 10 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov až do progresie ochorenia.

• *Kroky pri znižovaní dávky*

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

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

^b V krajinách, kde je dostupná kapsula v sile 7,5 mg.

^c V krajinách, kde je dostupná kapsula v sile 2,5 mg.

• *Trombocytopénia*

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

• *Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia*

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

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

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

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

Odporúčaná dávka

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

• *Kroky pri znižovaní dávky*

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

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

• *Trombocytopénia*

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

• *Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia*

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

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

Mnohopočetný myelóm s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

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

Odporúčaná dávka

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

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

Kroky pri znižovaní dávky

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

• *Trombocytopénia*

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

• *Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia*

Ked' ANC	Odporúčaný postup ^a
Prvý pokles na $<0,5 \times 10^9/l$ ^a	Prerušenie liečby lenalidomidom

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

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

Myelodysplastický syndróm (myelodysplastic syndromes, MDS)

Liečba lenalidomidom sa nesmie začať, ak je ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ a/alebo ak je počet trombocytov $< 25 \times 10^9/l$.

Odporúčaná dávka

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

• Kroky pri znižovaní dávky

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

^a - Lenalidomid STADA nie je dostupný v sile 2,5 mg. Použite, prosím, iné na trhu dostupné lieky obsahujúce 2,5 mg lenalidomidu.

• Trombocytopénia

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

• Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia

Keď ANC	Odporúčaný postup
Klesnú na $< 0,5 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom
Vrátia sa na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1, -2 alebo -3)

Vysadenie lenalidomidu

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

Lymfóm z plášťových buniek (mantle cell lymphoma – MCL)

Odporúčaná dávka

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

• Kroky pri znižovaní dávky

Začiatková dávka	25 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -1	20 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní ^a
Dávka na úrovni -2	15 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní

Dávka na úrovni -3	10 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -4	5 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní
Dávka na úrovni -5	2,5 mg jedenkrát denne v 1. až 21. deň každých 28 dní ^b 5 mg každý druhý deň v 1. až 21. deň každých 28 dní

^a - Lenalidomid STADA nie je dostupný v sile 20 mg. Použite, prosím, iné na trhu dostupné lieky obsahujúce 20 mg lenalidomidu.

^b - Lenalidomid STADA nie je dostupný v sile 2,5 mg. Použite, prosím, iné na trhu dostupné lieky obsahujúce 2,5 mg lenalidomidu.

- Trombocytopénia**

Kedy trombocyty	Odporúčaný postup
Klesnú na $< 50 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vráti sa na $\geq 60 \times 10^9/l$	Pokračujte v liečbe lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -1)
Pre každý nasledujúci pokles pod $50 \times 10^9/l$	Prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrite kompletný krvný obraz (CBC) najmenej každých 7 dní
Vráti sa nad $\geq 60 \times 10^9/l$	Pokračujte v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni -2, -3, -4 alebo -5). Nepodávajte dávku nižšiu ako na úrovni -5

- Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia**

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

Folikulárny lymfóm (follicular lymphoma, FL)

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

Odporúčaná dávka

Odporúčaná začiatková dávka lenalidomidu je 20 mg jedenkrát denne perorálne 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov po dobu až 12 cyklov liečby. Odporúčaná začiatková dávka rituximabu je 375 mg/m² intravenózne (i.v.) každý týždeň v 1. cykle (1., 8., 15. a 22. deň) a 1. deň každého 28-dňového cyklu v cykloch 2. až 5.

- Kroky pri znižovaní dávky**

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

^a - Lenalidomid STADA nie je dostupný v sile 20 mg. Použite, prosím, iné na trhu dostupné lieky obsahujúce 20 mg lenalidomidu.

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

- *Trombocytopénia*

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

- *Absolútny počet neutrofilov (ANC) - neutropénia*

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

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

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

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)

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

V liečbe lenalidomidom možno pokračovať (udržiavacia dávka) u pacientov s laboratórne potvrdeným TLS alebo klinickými známkami TLS 1. stupňa alebo je možné, na základe uváženia lekára, znížiť dávku o jednu úroveň a pokračovať v liečbe lenalidomidom. Do úpravy elektrolytových abnormalít má byť poskytnutá intenzívna intravenózna hydratácia a zodpovedajúci lekárske postup podľa lokálnych štandardov starostlivosti. Terapia rasburikázou môže byť potrebná k zníženiu hyperurikémie. Hospitalizácia pacienta je na základe uváženia lekára.

U pacientov s klinickými známkami TLS 2. až 4. stupňa prerušte liečbu lenalidomidom a vyšetrujte biochemický panel týždenne alebo podľa klinickej indikácie. Do úpravy elektrolytových abnormalít

má byť poskytnutá intenzívna intravenózna hydratácia a zodpovedajúci lekársky postup podľa lokálnych štandardov starostlivosti. Terapia rasburikázou a hospitalizácia je na základe uváženia lekára. Ak TLS dosiahne stupeň 0, znovu obnovte podanie lenalidomidu v dávke o jeden level nižšej alebo na základe uváženia lekára (pozri časť 4.4).

Reakcia vzplanutia tumoru

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

Všetky indikácie

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

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

Osobitné populácie

• Pediatrická populácia

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

• Staršie osoby

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

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

Novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm: pacienti nespôsobilí na transplantáciu

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

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

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

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

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

závažných nežiaducich účinkov), v porovnaní s pacientmi < 75 rokov.

Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

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

Myelodysplastický syndróm

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

Lymfóm z plášťových buniek

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

Folikulárny lymfóm

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

• Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a s mnohopočetným myelómom s myelodysplastickým syndrómom, lymfómom z plášťových buniek alebo folikulárnym lymfómom, nie je potrebná úprava dávky. Nasledovné úpravy dávky sa odporúčajú na začiatku liečby a po celú dobu liečby u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek a v konečnom štádiu ochorenia obličiek.

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

Mnohopočetný myelóm

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

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

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

Myelodysplastický syndróm

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

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

Lymfóm z plášťových buniek

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

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

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

Folikulárny lymfóm

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

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

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

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

- **Pacienti s poruchou funkcie pečene**

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

Spôsob podávania

Perorálne užívanie.

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Upozornenie týkajúce sa gravidity

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

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

Kritériá pre ženy, ktoré nemôžu otehotnieť

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

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

Poradenstvo

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

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

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

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

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

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

Antikoncepcia

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

Nasledovné príklady sa môžu považovať za vhodné metódy antikoncepcie:

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

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

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

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

Tehotenské testy

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

Pred začatím liečby

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

Sledovanie a ukončenie liečby

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

Ďalšie preventívne opatrenia

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

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

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

Edukačné materiály, obmedzenia preskripcie a výdaja lieku

V snahe pomôcť pacientom predísť expozícii plodu lenalidomidom, držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne zdravotníckym pracovníkom edukačné materiály, ktorých cieľom je zdôrazniť upozornenia týkajúce sa očakávaných teratogénnych účinkov lenalidomidu, poskytnúť rady týkajúce sa antikoncepcie pred začatím liečby a poskytnúť návod na potrebné tehotenské testy. Predpisujúci lekár musí informovať pacientov o predpokladanom teratogénnom riziku a o prísnych opatreniach na prevenciu gravidity špecifikovaných v Programe prevencie gravidity a poskytnúť pacientom vhodnú vzdelávaciu brožúru, kartu pacienta a/alebo ekvivalentnú pomôcku podľa dohody s príslušným štátnym orgánom. V spolupráci s každým príslušným štátnym orgánom sa zaviedol program kontrolovaného prístupu, ktorý zahŕňa používanie karty pacienta a/alebo ekvivalentnej pomôcky na predpisovanie a/alebo kontrolu výdaja lieku a zbieranie informácií o indikácii s cieľom sledovať používania lieku mimo schválenej indikácie na území štátu. V ideálnom prípade sa má tehotenský test, predpísanie a výdaj lieku uskutočniť v rovnaký deň. Lenalidomid sa má vydať ženám, ktoré môžu otehotnieť, do 7 dní od jeho predpisania, na základe negatívneho tehotenského testu uskutočneného pod lekárskej dohľadom. Pre ženy, ktoré môžu otehotnieť, sa môže predpísať liek na jednom lekárskom predpise na trvanie liečby maximálne 4 týždne a pre všetkých ostatných pacientov sa môže predpísať na jednom lekárskom predpise na trvanie liečby maximálne 12 týždňov.

Ďalšie osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Infarkt myokardu

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

Venózne a arteriálne tromboembolické príhody

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

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

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

Preto je potrebné pacientov so známymi rizikovými faktormi pre tromboembóliu – vrátane predchádzajúcej trombózy – starostlivo sledovať. Je potrebné prijať opatrenia na minimalizáciu všetkých modifikovateľných rizikových faktorov (napr. fajčenie, hypertenzia a hyperlipidémia). Súbežné podávanie erytropoetických látok alebo predchádzajúca anamnéza tromboembolických príhod môže u týchto pacientov tiež zvyšovať riziko vzniku trombózy. Preto sa erytropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko trombózy, ako napríklad hormonálna substitučná liečba, majú u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorým sa podáva lenalidomid s dexametazónom používať s opatrnosťou. Koncentrácia hemoglobínu nad 12 g/dl má viesť k prerušeniu užívania erytropoetických látok.

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

profylaktických opatrení sa má uskutočniť po dôkladnom zhodnotení základných rizikových faktorov u jednotlivých pacientov.

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

Pľúcna hypertenzia

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

Neutropénia a trombocytopénia

Hlavné toxicity obmedzujúce dávku lenalidomidu zahŕňajú neutropéniu a trombocytopéniu. Na začiatku liečby, každý týždeň počas prvých 8 týždňov liečby lenalidomidom a následne každý mesiac sa má vyšetriť kompletný krvný obraz, počet leukocytov vrátane diferenciálneho počtu, počtu trombocytov, hladiny hemoglobínu a hematokritu kvôli sledovaniu cytopénií. U pacientov s lymfómom z plášťových buniek má byť sledovanie v 3. a 4. cykle každé dva týždne a následne na začiatku každého cyklu. U pacientov s lymfómom z plášťových buniek má byť režim sledovania v 3. a 4. cykle každé dva týždne a následne na začiatku každého cyklu. U pacientov s folikulárnym lymfómom má byť týždenné sledovanie počas prvých 3 týždňov 1. cyklu (28 dní), každé dva týždne počas 2. až 4. cyklu a potom na začiatku každého ďalšieho cyklu. Môže byť potrebné prerušenie a/alebo zníženie dávky (pozri časť 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

vs 30,3 % (17,9 % vs 4,1 % po začiatku udržiavacej liečby)) v CALGB 100104 a 13,0 % vs 2,9 % v IFM 2005-02 v uvedenom poradí). Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať prejavy a symptómy krvácania, vrátane petechií a epistaxy, najmä u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky náchylné na vyvolanie krvácania (pozri časť 4.8, Hemoragické poruchy).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

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

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

- Myelodysplastický syndróm

Liečba lenalidomidom u pacientov s myelodysplastickým syndrómom je spojená s vyššou incidenciou

neutropénie 3. a 4. stupňa a trombocytopénie v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo (pozri časť 4.8).

- Lymfóm z plášťových buniek

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

- Folikulárny lymfóm

U pacientov s folikulárnym lymfómom je kombinácia lenalidomidu a rituximabu spájaná s vyššou incidenciou neutropénie 3. alebo 4. stupňa v porovnaní s pacientmi v skupine s placebo/rituximabom.

Febrilná neutropénia a trombocytopénia 3. alebo 4. stupeň boli pozorované častejšie v skupine s lenalidomidom/rituximabom (pozri časť 4.8).

Poruchy činnosti štítnej žľazy

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

Periférna neuropatia

Lenalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom, ktorý je známy spôsobovaním závažnej periférnej neuropatie.

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

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

Reakcia vzplanutia tumoru a syndróm z rozpadu nádoru

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

- Lymfóm z plášťových buniek

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

- Folikulárny lymfóm

Je odporúčané pozorné sledovanie a vyhodnotenie TFR. Vzplanutie tumoru môže napodobňovať PD.

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

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

Nádorová záťaž

- Lymfóm z plášťových buniek

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

Skoré úmrtie

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

Nežiaduce účinky

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

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

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

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

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

Druhé primárne malignity

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Karyotyp

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

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

- Stav TP53

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

Progresia do iných malignít pri lymfóme z plášťových buniek

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

Druhé primárne malignity u folikulárneho lymfómu

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

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

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

Poruchy pečene

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

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

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

Infekcie s neutropéniou alebo bez neutropénie

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

Reaktivácie vírusu

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

Niektoré prípady reaktivácie vírusu mali fatálne následky.

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

Reaktivácia hepatitídy B bola hlásená zriedkavo u pacientov, ktorí dostávali lenalidomid a už v minulosti boli infikovaní vírusom hepatitídy B. U niektorých z týchto prípadov došlo k progresii do akútneho zlyhania pečene, čo malo za následok prerušenie liečby lenalidomidom a adekvátnu protívirusovú liečbu. Pred začiatkom liečby lenalidomidom sa má stanoviť stav vírusu hepatitídy B. U pacientov s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom so špecializáciou na liečbu hepatitídy B.

Lenalidomid sa má používať s opatrnosťou u pacientov s predchádzajúcou infekciou HBV, vrátane pacientov pozitívnych na protilátky anti-HBc, ale negatívnych na HBsAg. U týchto pacientov sa počas liečby majú pozorne sledovať prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie.

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

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

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

Ak existuje podozrenie na PML, ďalšie užívanie lieku musí byť pozastavené až do vylúčenia PML. Ak sa potvrdí PML, lenalidomid sa musí natrvalo vysadiť.

- Pacienti s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom

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

Sivý zákal

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

Pomocné látky

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Perorálna antikoncepcia

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

Warfarín

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

Digoxín

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

Statíny

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

Dexametazón

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

Interakcie s inhibítormi P-glykoproteínu (P-gp)

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Ženy, ktoré môžu otehotnieť/Antikoncepcia u mužov a žien

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

Počas liečby je lenalidomid prítomný v ľudskej sperme vo veľmi malom množstve a u zdravých jedincov je nedetekovateľný v ľudskej sperme 3 dni po ukončení jeho užívania (pozri časť 5.2).

V rámci prevencie a vzhľadom na osobitné populácie s predĺženou elimináciou, ako napr. pri poruche funkcie obličiek, majú všetci muži užívajúci lenalidomid používať kondómy počas celého trvania liečby, počas jej prerušenia a počas 1 týždňa po ukončení liečby, ak je ich partnerka tehotná alebo môže otehotnieť a nepoužíva antikoncepciu.

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

Na stanovenie nežiaducich reakcií v štúdiu CALGB 100104 sa použil konzervatívny prístup.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Pneumónia (9,8 %)
- Zlyhanie obličiek (vrátane akútneho) (6,3 %)

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

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

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

- Febrilná neutropénia (6,0%)
- Anémia (5,3%)

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

Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

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

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

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

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

Myelodysplastický syndróm

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

v priebehu dvojito zaslepenej fázy štúdie.

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

Závažné nežiaduce reakcie zahŕňajú:

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

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

Lymfóm z plášťových buniek

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

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

- Neutropénia (3,6 %)
- Pľúcna embólia (3,6 %)
- Hnačka (3,6 %)

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

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

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

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

Folikulárny lymfóm

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

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

- Febrilná neutropénia (2,7 %)
- Pľúcna embólia (2,7 %)
- Pneumónia (2,7 %)

Závažné nežiaduce reakcie pozorované v štúdiu NHL-007 častejšie v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní so skupinou s placebom/rituximabom (s najmenej o 2 %

vyššou frekvenciou medzi skupinami) boli neutropénia (58,2 %), hnačka (30,8 %), leukopénia (28,8 %), zápcha (21,9 %), kašeľ (21,9 %) a únava (21,9 %).

Prehľad nežiaducich účinkov v tabuľke

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

Nežiaduce účinky sú zhrnuté do príslušnej kategórie v tabuľke nižšie na základe najvyššej frekvencie pozorovanej v niektorej z hlavných klinických štúdií.

Tabuľkový prehľad pre monoterapiu mnohopočetného myelómu

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

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

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.-4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia^{◊,a}, infekcia horných dýchacích ciest, neutropenická infekcia, bronchitída[◊], chrípka[◊], gastroenteritída[◊], sinusitída, nazofaryngitída, nádcha <u>Časté</u> Infekcia[◊], infekcia močových ciest^{◊*}, infekcia dolných dýchacích ciest, pľúcna infekcia	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia^{◊,a}, neutropenická infekcia <u>Časté</u> Sepsa^{◊,b}, bakterémia, pľúcna infekcia[◊], bakteriálna infekcia dolných dýchacích ciest, bronchitída[◊], chrípka[◊], gastroenteritída[◊], herpes zoster[◊], infekcia[◊]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<u>Časté</u> Myelodysplastický syndróm^{◊*}	
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia^{^,◊}, febrilná neutropénia^{^,◊}, trombocytopenia^{^,◊}, anémia, leukopénia[◊], lymfopénia	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia^{^,◊}, febrilná neutropénia^{^,◊}, trombocytopenia^{^,◊}, anémia, leukopénia[◊], lymfopénia <u>Časté</u> Pancytopenia[◊],
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Hypokalémia	<u>Časté</u> Hypokalémia, dehydratácia
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Parestézia <u>Časté</u> Periférna neuropatia^c	<u>Časté</u> Bolesť hlavy

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.-4. stupňa/Frekvencia
Poruchy ciev	Časté Plúcna embólia ^{◇*}	Časté Hlboká žilná trombóza ^{^,◇,d}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté Kašeľ Časté Dyspnoe [◇] , rinorea	Časté Dyspnoe [◇]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté Hnačka, zápcha, bolesť brucha, nauzea Časté Vracanie, bolesť hornej časti brucha	Časté Hnačka, vracanie, nauzea
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté Abnormálne výsledky testov funkcie pečene	Časté Abnormálne výsledky testov funkcie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté Vyrážka, suchá koža	Časté Vyrážka, pruritus
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté Svalové kŕče Časté Myalgia, muskuloskeletálna bolesť	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté Únava, asténia, pyrexia	Časté Únava, asténia

◇ Nežiaduce účinky hlásené ako závažné v klinických štúdiách u pacientov s NDMM, ktorí podstúpili ASCT

* Týka sa len vážnych nežiaducich účinkov lieku

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

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

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

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

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

Tabuľkový prehľad pre kombinovanú liečbu pri MM

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

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

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia^{0,00}, infekcie horných dýchacích ciest, bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)⁰, nazofaryngitída, faryngitída, bronchitída⁰, rinitída <u>Časté</u> Sepsa^{0,00}, pľúcna infekcia⁰⁰, infekcia močového traktu⁰⁰, sinusitída⁰	<u>Časté</u> Pneumónia^{0,00}, bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií)⁰, celulitída⁰, sepsa^{0,00}, pľúcna infekcia⁰⁰, bronchitída⁰, infekcia respiračného traktu⁰⁰, infekcia močového traktu⁰⁰, enterokolitické infekcie
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<u>Menej časté</u> Bazocelulárny karcinóm^{^,0}, spinocelulárny karcinóm kože^{^,0,*}	<u>Časté</u> Akútna myeloidná leukémia, myelodysplastický syndróm, Spinocelulárny karcinóm kože^{^,0,**} <u>Menej časté</u> T-bunková akútna leukémia, bazocelulárny karcinóm^{^,0}, syndróm z rozpadu nádoru
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia^{^,0,00}, trombocytopénia^{^,0,00}, anémia⁰, hemoragická porucha[^], leukopénie, lymfopénia <u>Časté</u> Febrilná neutropénia^{^,0}, pancytopénia⁰ <u>Menej časté</u> Hemolýza, autoimunitná hemolytická anémia, hemolytická anémia	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia^{^,0,00}, trombocytopénia^{^,0,00}, anémia⁰, leukopénie, lymfopénia <u>Časté</u> Febrilná neutropénia^{^,0}, pancytopénia⁰, hemolytická anémia <u>Menej časté</u> Hyperkoagulácia, koagulopatia
Poruchy imunitného systému	<u>Menej časté</u> Hypersenzitivita[^]	
Poruchy endokrinného systému	<u>Časté</u> Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Hypokaliémia^{0,00}, hyperglykémia, hypoglykémia, hypokalciiémia⁰, hyponatrémia⁰, dehydratácia⁰⁰, znížená chuť do jedla⁰⁰, zníženie telesnej hmotnosti <u>Časté</u> Hypomagneziémia, hyperurikémia, hyperkalciémia⁺	<u>Časté</u> Hypokaliémia^{0,00}, hyperglykémia, hypokalciiémia⁰, diabetes melitus⁰, hypofosfatémia, hyponatriémia⁰, hyperurikémia, dna, dehydratácia⁰⁰, znížená chuť do jedla⁰⁰, zníženie telesnej hmotnosti

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Psychické poruchy	<u>Veľmi časté</u> Depresia, nespavosť <u>Menej časté</u> Strata libida	<u>Časté</u> Depresia, nespavosť
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia [∞] , parestézia, závrat [∞] , tremor, dysgeúzia, bolesť hlavy <u>Časté</u> Ataxia, porucha rovnováhy, synkopa [∞] , neuralgia, dyzestézia	<u>Veľmi časté</u> Periférna neuropatia [∞] <u>Časté</u> Cerebrovaskulárna príhoda [∞] , závrat [∞] , synkopa [∞] , neuralgia <u>Menej časté</u> Intrakraniálne krvácanie [^] , tranzientná ischemická porucha, cerebrálna ischemia
Poruchy oka	<u>Veľmi časté</u> Katarakta, rozmazané videnie <u>Časté</u> Znížená ostrosť videnia	<u>Časté</u> Katarakta <u>Menej časté</u> Slepota
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u> Hluchota (vrátane hypoakúzie), tinnitus	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Časté</u> Atriálna fibrilácia ^{∞,∞} , bradykardia <u>Menej časté</u> Arytmia, predĺženie QT intervalu, atriálny flutter, ventrikulárne extrasystoly	<u>Časté</u> Infarkt myokardu (vrátane akútneho) ^{^,∞} , atriálna fibrilácia ^{∞,∞} , kongestívne zlyhanie srdca [∞] , tachykardia, zlyhanie srdca ^{∞,∞} , ischemia myokardu [∞]
Poruchy ciev	<u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody [^] , predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia ^{^,∞,∞} , hypotenzia [∞] <u>Časté</u> Hypertenzia, ekchymóza [^]	<u>Veľmi časté</u> Venózne tromboembolické príhody [^] , predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia ^{^,∞,∞} <u>Časté</u> Vaskulitída, hypotenzia [∞] , hypertenzia <u>Menej časté</u> Ischemia, periférna ischemia, trombóza intrakraniálneho venózneho sínusu
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe ^{∞,∞} , epistaxa [^] , kašeľ <u>Časté</u> Dysfónia	<u>Časté</u> Respiračná tieseň [∞] , dyspnoe ^{∞,∞} , pleuritická bolesť [∞] , hypoxia [∞]

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Hnačka^{0,00}, zápcha⁰, bolesť brucha^{0,00}, nauzea, vracanie⁰⁰, dyspepsia, sucho v ústach, stomatitída <u>Časté</u> Gastrointestinálne krvácanie (vrátane rektálneho krvácania, hemoroidálneho krvácania, krvácania z peptického vredu a gingiválneho krvácania)^{^ 00}, dysfágia <u>Menej časté</u> Kolitída, zápal céka	<u>Časté</u> gastrointestinálne krvácanie^{^,0,00}, obštrukcia tenkého čreva⁰⁰, hnačka^{0,00}, zápcha⁰, bolesť brucha^{0,00}, nauzea, vracanie⁰⁰,
Poruchy pečene a žlčových ciest	<u>Veľmi časté</u> Zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, zvýšenie hladín aspartátaminotransferázy <u>Časté</u> hepatocelulárne poškodenie⁰⁰, Zvýšené hodnoty pečeňových testov⁰, hyperbilirubinémia <u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene[^]	<u>Časté</u> Cholestáza⁰, hepatotoxicita, hepatocelulárne poškodenie⁰⁰, zvýšenie hladín alanínaminotransferázy, zvýšené hodnoty pečeňových testov⁰ <u>Menej časté</u> Zlyhanie pečene[^]
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Výsev⁰⁰, pruritus <u>Časté</u> Urtikária, hyperhidróza, suchá koža, hyperpigmentácia kože, ekzém, erytém <u>Menej časté</u> Liekový výsev eozinofíliou a systémovými príznakmi⁰⁰, Zmena sfarbenia kože, fotosenzitívna reakcia	<u>Časté</u> Výsev⁰⁰ <u>Menej časté</u> Liekový výsev eozinofíliou a systémovými príznakmi⁰⁰
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Svalová slabosť⁰⁰, svalové kŕče, bolesť v kostiach⁰, bolesť a dyskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrbta^{0,00}), bolesť v končatinách, myalgia, artralgia⁰ <u>Časté</u> Edém kĺbov	<u>Časté</u> Svalová slabosť⁰⁰, bolesť v kostiach⁰, bolesť a dyskomfort kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva (vrátane bolesti chrbta^{0,00}) <u>Menej časté</u> Edém kĺbov

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy obličiek a močových ciest	<u>Veľmi časté</u> Renálne zlyhanie (vrátane akútneho) ^{0,00} <u>Časté</u> Hematúria [^] , retencia moču, inkontinencia moču <u>Menej časté</u> Získaný Fanconiho syndróm	<u>Menej časté</u> Renálna tubulárna nekróza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<u>Časté</u> Erektálna dysfunkcia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť ^{0,00} , edém (vrátane periférneho edému), pyrexia ^{0,00} , asténia, syndróm podobný chrípke (vrátane pyrexie, kašľa, myalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti hlavy a zimnice) <u>Časté</u> Bolesť na hrudi ^{0,00} , letargia	<u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť ^{0,00} <u>Časté</u> Periférny edém, pyrexia ^{0,00} , asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Veľmi časté</u> Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi <u>Časté</u> Zvýšený C-reaktívny proteín	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	<u>Časté</u> Pády, kontúzia [^]	

⁰⁰Nežiaduce reakcie hlásené ako závažné v klinických skúšaníach u pacientov s NDMM, ktorí dostávali lenalidomid v kombinácii s bortezomibom a dexametazónom

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

⁰ Nežiaduce reakcie označené ako závažné v klinických skúšaníach u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom v kombinácii s dexametazónom, alebo melfalánom a prednizónom

+ Platí len pre závažné nežiaduce reakcie

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

** Spinocelulárny karcinóm kože bol hlásený v klinických štúdiách u pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s kontrolami

Tabuľkový prehľad pre monoterapiu

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

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

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) [◊]	<u>Veľmi časté</u> Pneumónia [◊] <u>Časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) [◊] , bronchitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia ^{^,◊} , neutropénia ^{^,◊} , anémia [◊] , leukopénia	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia ^{^,◊} , neutropénia ^{^,◊} , anémia [◊] , leukopénia <u>Časté</u> Febrilná neutropénia ^{^,◊}
Poruchy endokrinného systému	<u>Časté</u> Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla <u>Časté</u> Preťaženie organizmu železom, zníženie telesnej hmotnosti	<u>Časté</u> Hyperglykémia [◊] , znížená chuť do jedla
Psychické poruchy		<u>Časté</u> Zmeny nálad ^{◊,~}
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Závrat, bolesť hlavy <u>Časté</u> Parestézie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		<u>Časté</u> Akútny infarkt myokardu ^{^,◊} , atriálna fibrilácia [◊] , zlyhanie srdca [◊]
Poruchy ciev	<u>Časté</u> Hypertenzia, hematóm	<u>Časté</u> Venózne tromboembolické príhody, predovšetkým trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia ^{^,◊}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Epistaxa [^]	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Hnačka [◊] , bolesť brucha (vrátane hornej časti), nauzea, vracanie, zápcha <u>Časté</u> Sucho v ústach, dyspepsia	<u>Časté</u> Hnačka [◊] , nauzea, bolesť zubov
Poruchy pečene a žilových ciest	<u>Časté</u> Zvýšené hodnoty pečeňových testov	<u>Časté</u> Zvýšené hodnoty pečeňových testov
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Výsev, suchá koža, pruritus	<u>Časté</u> Výsev, pruritus

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, muskuloskeletálna bolesť (vrátane bolesti chrbta [◇] a končatín), artralgia, myalgia	<u>Časté</u> Bolesť chrbta [◇]
Poruchy obličiek a močových ciest		<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie [◇]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť, periférny edém, syndróm podobný chrípke (vrátane horúčky, kašľa, faryngitídy, myalgie, muskuloskeletálnej bolesti, bolesti hlavy)	<u>Časté</u> Horúčka
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		<u>Časté</u> Pády

[^]Pozri časť 4.8 Opis vybraných nežiaducich účinkov.

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

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

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

Algoritmus aplikovaný pre myelodysplastický syndróm:

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

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

lenalidomidom

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) [◇] , nazofaryngitída, pneumónia [◇] <u>Časté</u> Sinusitída	<u>Časté</u> Bakteriálne, vírusové a mykotické infekcie (vrátane oportúnnych infekcií) [◇] , pneumónia [◇]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<u>Časté</u> Reakcia vzplanutia tumoru (tumour flare reaction)	<u>Časté</u> Reakcia vzplanutia tumoru, spinocelulárny karcinóm kože ^{^,◇} , bazocelulárny karcinóm ^{^,◇}

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia [^] , neutropénia ^{^,◇} , leukopénia [◇] , anémia [◇] <u>Časté</u> Febrilná neutropénia ^{^,◇}	<u>Veľmi časté</u> Trombocytopénia ^{^,◇} , neutropénia ^{^,◇} , anémia [◇] <u>Časté</u> Febrilná neutropénia ^{^,◇} , leukopénia [◇]
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti, hypokaliémia <u>Časté</u> Dehydratácia [◇]	<u>Časté</u> Dehydratácia [◇] , hyponatriémia, hypokaliémia
Psychické poruchy	<u>Časté</u> Nespavosť	
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Dysgeúzia, bolesť hlavy, periférna neuropatia	<u>Časté</u> Periférna senzorická neuropatia, letargia
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u> Vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		<u>Časté</u> Infarkt myokardu ^{^,◇} , zlyhanie srdca [◇]
Poruchy ciev	<u>Časté</u> Hypotenzia [◇]	<u>Časté</u> Trombóza hlbokých žíl [◇] , pľúcna embólia ^{^,◇} , hypotenzia [◇] ,
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe [◇]	<u>Časté</u> Dyspnoe [◇]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Hnačka [◇] , nauzea [◇] , vracanie [◇] , zápcha <u>Časté</u> Bolesť brucha [◇]	<u>Časté</u> Hnačka [◇] , bolesť brucha [◇] , zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Výsev (vrátane alergickej dermatitídy), pruritus <u>Časté</u> Nočné potenie, suchá koža	<u>Časté</u> Výsev
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, bolesti chrbta <u>Časté</u> artralgia, bolesti končatín, svalová slabosť [◇]	<u>Časté</u> Bolesť chrbta, svalová slabosť [◇] , artralgia, bolesť končatín
Poruchy obličiek a močových ciest		<u>Menej časté</u> Renálne zlyhanie [◇]

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Vyčerpanosť, asténia [◇] , periférny edém, syndróm podobný chrípke (vrátane horúčky [◇] , kašľa) <u>Časté</u> Zimnica	<u>Časté</u> Horúčka [◇] , asténia [◇] , vyčerpanosť

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

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

Algoritmus aplikovaný pre lymfóm z plášťových buniek:

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

Tabuľkový prehľad kombinovanej terapie FL

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

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

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Infekcie a nákazy	<u>Veľmi časté</u> Infekcia horných dýchacích ciest <u>Časté</u> Pneumónia [◇] , chrípka, bronchitída, sinusitída, infekcia močového traktu	<u>Časté</u> Pneumónia [◇] , sepsa [◇] , pľúcna infekcia, bronchitída, gastroenteritída, sinusitída, infekcia močového traktu, celulitída (flegmóna) [◇]
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<u>Veľmi časté</u> Vzplanutie tumoru [^] <u>Časté</u> Skvamocelulárny karcinóm kože ^{◇, ^, +}	<u>Časté</u> Bazocelulárny karcinóm ^{^, ◇}
Poruchy krvi a lymfatického systému	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia ^{^, ◇} , anémia [◇] , trombocytopénia ^{^, ◇} , leukopénia ^{**} Lymfopénia ^{***}	<u>Veľmi časté</u> Neutropénia ^{^, ◇} <u>Časté</u> Anémia [◇] , trombocytopénia [^] , febrilná neutropénia [◇] , pancytopénia, leukopénia ^{**} , lymfopénia ^{***}
Poruchy metabolizmu a výživy	<u>Veľmi časté</u> Znížená chuť do jedla, hypokaliémia <u>Časté</u> Hypofosfatémia, dehydratácia	<u>Časté</u> Dehydratácia, hyperkalciémia [◇] , hypokaliémia, hypofosfatémia, hyperurikémia

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.– 4. stupňa/Frekvencia
Psychické poruchy	<u>Časté</u> Depresia, nespavosť	
Poruchy nervového systému	<u>Veľmi časté</u> Bolesť hlavy, závrat <u>Časté</u> Periférna senzorická neuropatia, dysgeúzia	<u>Časté</u> Synkopa
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<u>Menej časté</u> Arytmia [◊]	
Poruchy ciev	<u>Časté</u> Hypotenzia	<u>Časté</u> Pľúcna embólia ^{^,◊} , hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<u>Veľmi časté</u> Dyspnoe [◊] , kašeľ, <u>Časté</u> Orofaryngeálna bolesť, dysfónia	<u>Časté</u> Dyspnoe [◊]
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<u>Veľmi časté</u> Bolesť brucha [◊] , hnačka, zápcha, nevoľnosť, vracanie, dyspepsia <u>Časté</u> Bolesť hornej časti brucha, stomatitída, sucho v ústach	<u>Časté</u> Bolesť brucha [◊] , hnačka, zápcha, stomatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Vyrážka*, svrbenie <u>Časté</u> Suchá koža, nočné potenie, erytém	<u>Časté</u> Vyrážka*, svrbenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<u>Veľmi časté</u> Svalové kŕče, bolesť chrbta, bolesť kĺbov <u>Časté</u> Bolesť v končatinách, svalová slabosť, bolesť kostí a svalov, bolesť svalov, bolesť krku	<u>Časté</u> Svalová slabosť, bolesť krku
Poruchy obličiek a močových ciest		<u>Časté</u> Akútne poškodenie obličiek [◊]
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Veľmi časté</u> Horúčka, vyčerpanosť, asténia, periférny edém <u>Časté</u> Malátnosť, zimnica	<u>Časté</u> Vyčerpanosť, asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	<u>Veľmi časté</u> Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy <u>Časté</u> Zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie bilirubínu v krvi	

[^]pozri časť 4.8 Popis vybraných nežiaducich účinkov

Algoritmus aplikovaný pre folikulárny lymfóm:

Kontrolované skúšanie – fáza 3:

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

FL štúdia s jednou skupinou – skúšanie fázy 3

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

°Nežiaduce udalosti hlásené ako závažné u klinických skúšaní s folikulárnym lymfómom

+ Týka sa len závažných nežiaducich reakcií

*Vyrážka zahŕňa prednostné názvy vyrážka a makulopapulárna vyrážka

**Leukopénia zahŕňa prednostné názvy leukopénia a znížený počet bielych krviniek

***Lymfopénia zahŕňa prednostné názvy lymfopénia a znížený počet lymfocytov

Tabuľkový prehľad z hlásení nežiaducich reakcií po uvedení lieku na trh

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

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

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

Trieda orgánových systémov/Prednostný názov	Všetky nežiaduce reakcie/Frekvencia	Nežiaduce reakcie 3.-4. stupňa/Frekvencia
Poruchy kože a podkožného tkaniva		<u>Menej časté</u> Angioedém <u>Zriedkavé</u> Stevensov-Johnsonov syndróm[^], toxická epidermálna nekrolýza[^] <u>Neznáme</u> Leukocytoklastická vaskulitída, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami[^]

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

Opis vybraných nežiaducich účinkov

Teratogenicita

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

Neutropénia a trombocytopénia

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

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

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

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

Neutropénia stupňa 4 sa pozorovala v ramene RVd menšom rozsahu ako v ramene Rd s komparátorom (2,7 % oproti 5,9 %) v štúdií SWOG S0777. Febrilná neutropénia stupňa 4 bola hlásená s podobnou frekvenciou v ramene RVd v porovnaní s ramenom Rd (0,0 % oproti 0,4 %). Trombocytopénia stupňa 3 a 4 sa pozorovala vo väčšom rozsahu v ramene RVd ako v ramene Rd s komparátorom (17,2 % oproti 9,4 %).

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

Kombinácia lenalidomidu s dexametazónom u novo diagnostikovaných pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s nižším výskytom neutropénie 4. stupňa (8,5 % pri Rd a Rd18), v porovnaní

s MPT (15 %). Febrilná neutropénia 4. stupňa bola pozorovaná zriedkavo (0,6 % pri Rd a Rd18 v porovnaní s 0,7 % pri MPT).

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

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

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

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

- Mnohopočetný myelóm: pacienti s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

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

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

- Pacienti s myelodysplastickým syndrómom

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

- Pacienti s lymfómom z plášťových buniek

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

- Pacienti s folikulárnym lymfómom

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

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

Venózný tromboembolizmus

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

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

Infarkt myokardu

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

Hemoragické poruchy

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

Alergické reakcie a závažné kožné reakcie

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

Druhé primárne malignity

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

Akútna myeloidná leukémia

- Mnohopočetný myelóm

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

- Myelodysplastické syndrómy

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

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

Poruchy funkcie pečene

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

Rabdomyolýza

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

Poruchy činnosti štítnej žľazy

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

Reakcia vzplanutia nádoru a syndróm z rozpadu nádoru

V štúdií MCL-002 bola reakcia vzplanutia nádoru (Tumour Flare Reaction-TFR) pozorovaná približne u 10 % pacientov liečených lenalidomidom v porovnaní s 0 % v kontrolnej skupine. Väčšina reakcií sa objavila v 1. cykle, všetky boli hodnotené ako súvisiace s liečbou a väčšina hlásení bola 1. alebo 2. stupňa. U pacientov s lymfómom z plášťových buniek s vysokým medzinárodným prognostickým indexom (MIPI) v čase diagnózy alebo s rozsiahlym ochorením - bulky disease (najmenej 1 lézia ≥ 7 cm v najdlhšom priemere) pred začiatkom liečby môže existovať riziko TFR. V štúdií MCL-002 bol hlásený TLS (syndróm z rozpadu nádoru) u jedného pacienta v každej z dvoch liečených skupín. V podporujúcej štúdií MCL-001 sa približne u 10 % pacientov objavila TFR; všetky hlásenia mali závažnosť 1. alebo 2. stupňa a všetky boli hodnotené ako súvisiace s liečbou. Väčšina reakcií sa objavila v 1. cykle. V štúdií MCL-001 neboli hlásené žiadne TLS (pozri časť 4.4).

V štúdií NHL-007 bola TFR nahlásená u 19/146 (13,0 %) pacientov v skupine s lenalidomidom/rituximabom v porovnaní s 1/148 (0,7 %) pacientov v skupine s placebom/rituximabom. Najviac TFR (18 z 19) bolo hlásených v skupine s lenalidomidom/rituximabom v priebehu prvých dvoch cyklov liečby. U jedného pacienta s FL zo skupiny s lenalidomidom/rituximabom sa vyskytla TRF 3. stupňa v porovnaní so žiadnym pacientom v skupine s placebom/rituximabom. V štúdií NHL-008 sa u 7/177 (4,0 %) pacientov s FL objavila TFR; (3 nahlásili závažnosť 1. stupňa a 4 závažnosť 2. stupňa); 1 hlásenie bolo zároveň považované za závažné. V štúdií NHL-007 sa TLS vyskytlo v ramene s lenalidomidom/rituximabom u 2 pacientov s FL (1,4 %) a u žiadneho pacienta s FL v ramene s placebom/rituximabom; žiaden pacient nemal udalosť 3. alebo 4. stupňa. V štúdií NHL-008 sa TLS objavilo u 1 pacienta s FL (0,6 %). Táto jediná udalosť bola hodnotená ako závažná, 3. stupeň nežiaducej reakcie. V štúdií NHL-007 nemusel žiaden pacient prerušiť terapiu lenalidomidom/rituximabom z dôvodu TFR alebo TLS.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné imunosupresíva. ATC kód: L04AX04.

Mechanizmus účinku

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

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lenalidomidu boli hodnotené v šiestich štúdiách fázy 3 pre novo diagnostikovaný mnohopočetný myelóm, v dvoch štúdiách fázy 3 relabovaného refraktérneho mnohopočetného myelómu, v jednej štúdii fázy 3 a v jednej štúdii fázy 2 myelodysplastického syndrómu, jednej štúdie fázy 3 a jednej štúdie fázy 3b iNHL, ako je opísané nižšie.

Novodiagnostikovaný mnohopočetný myelóm

- Udržiavacia dávka lenalidomidu u pacientov, ktorí podstúpili ASCT

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

CALGB 100104

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

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

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

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

Výsledky PFS pri odslepení a vopred naplánovanej predbežnej analýze s uzávierkou 17. decembra

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

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

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

Tabuľka 7: Súhrn údajov o celkovej účinnosti

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

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

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^b 95 % IS okolo mediánu.

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

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

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

^f Medián sledovania všetkých prežívajúcich pacientov po ASCT.

Uzávierky údajov: 17. dec. 2009 a 01. feb. 2016

IFM 2005-02

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabuľka 8. Súhrn údajov o celkovej účinnosti

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

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

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

^b Dvojstranný 95 % CI okolo mediánu času.

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

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

^e Medián sledovania sa kalkuloval od dátumu randomizácie.

Dátum uzávierky údajov = 1. dec 2016.

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

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

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

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

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v klinickej štúdii bolo prežívanie bez progresie (PFS). Celkovo 1623 pacientov bolo zaradených do štúdie, 535 pacientov randomizovaných do skupiny Rd, 541 pacientov randomizovaných do skupiny Rd18 a 547 pacientov randomizovaných do skupiny MPT. Demografické údaje a východisková charakteristika súvisiaca s chorobou pacientov boli dobre vyvážené vo všetkých 3 skupinách. Všeobecne platí, že jedinci v štúdii mali pokročilé štádium

ochorenia: z celkovej populácie v štúdiu malo 41% ISS štádium III, 9% malo ťažkú renálnu insuficienciu (klírens kreatinínu [CLcr] <30 ml/min). Priemerný vek v 3 skupinách bol 73.

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

Tabuľka 9. Súhrn údajov o celkovej účinnosti

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

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

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

^b 95% IS okolo mediánu.

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

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

^e Predbežný koncový ukazovateľ (PFS2)

^f Medián je jednorozmerná štatistika bez úpravy pre cenzurovanie.

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

^h Uzávierka údajov 24. mája 2013

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

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

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

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

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

Tabuľka 10. Súhrn údajov o celkovej účinnosti

	MPR+R (N=152)	MPR+p (N=153)	MPp +p (N=154)
PFS hodnotený skúšajúcim - (mesiace)			
Medián ^a času PFS, mesiace (95% IS)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
HR [95% IS]; p-hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); < 0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); < 0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 - (mesiace) [□]			
Medián ^a času PFS2, mesiace (95% IS)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
HR [95% IS]; p-hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Celkové prežívanie (mesiace)			
Medián ^a času OS, mesiace (95% IS)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
HR [95% IS]; p-hodnota			

MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Sledovanie (mesiace)			
Medián (min, max): všetci pacienti	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Odpoveď na liečbu myelómu hodnotená skúšajúcim n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabilné ochorenie (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Odpoveď nehodnotiteľná (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)
Trvanie odpovede hodnotené skúšajúcim (CR+PR) - (mesiace)			
Medián ^a (95% IS)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

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

^a Medián je založený na Kaplanovom-Meierovom odhade.

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

Podporné štúdie novodiagnostikovaného mnohopočetného myelómu

Otvorené, randomizované, multicentrické klinické skúšanie fázy 3 (ECOG E4A03) bolo uskutočnené u 445 pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom; 222 pacientov bolo randomizovaných do skupiny lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón, a 223 pacientov bolo randomizovaných do skupiny lenalidomid/štandardne dávkovaný dexametazón.

Pacienti randomizovaní do skupiny lenalidomid/štandardne dávkovaný dexametazón užívali lenalidomid 25 mg denne v 1. až 21. deň každých 28 dní spolu s nízkodávkovaným dexametazónom 40 mg denne v dňoch 1 až 4, 9 až 12 a 17 až 20 každých 28 dní, prvé štyri liečebné cykly. Pacienti randomizovaní do skupiny lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón užívali lenalidomid 25 mg denne v 1. až 21. deň každých 28 dní spolu s nízkodávkovaným dexametazónom 40 mg denne v dňoch 1, 8, 15, a 22 každých 28 dní. V skupine lenalidomid/nízkodávkovaný dexametazón 20 pacientov (9,1 %) malo aspoň jedno prerušenie liečby v porovnaní so 65 pacientmi (29,3 %) v skupine lenalidomid/štandardne dávkovaný dexametazón.

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

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

Mnohopočetný myelóm s aspoň jednou predchádzajúcou liečbou

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

V oboch štúdiách užívali pacienti v skupine lenalidomid/dexametazón (len/dex) 25 mg lenalidomidu

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

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

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

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

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

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

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

Cieľový ukazovateľ	len/dex (N=353)	placebo/dex (N=351)	
Čas do udalosti			HR [95% IS], p-hodnota ^a
Čas do progresie Medián [95% IS], týždne	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], $p < 0,001$
Prežívanie bez progresie Medián [95% IS], týždne	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], $p < 0,001$

Celkové prežívanie Medián [95% IS], týždne 1-ročné celkové prežívanie	164,3 [145,1; 192,6] 82%	136,4 [113,1; 161,7] 75%	0,833 [0,687; 1,009] p=0,045
Miera odpovede			Pomer pravdepodobnosti [95% IS], p-hodnota^b
Celková odpoveď [n, %]	212 (60,1)	75 (21,4)	5,53 [3,97; 7,71], p<0,001
Kompletná odpoveď [n, %]	58 (16,4)	11 (3,1)	6,08 [3,13; 11,80], p<0,001

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

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

Myelodysplastický syndróm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lymfóm z plášťových buniek

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^a Medián bol založený na KM analýze.

^b Rozsah bol vypočítaný ako 95 % CIs z mediánu doby prežitia.

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

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

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

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

Folikulárny lymfóm

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

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

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

Lenalidomid sa podával perorálne jedenkrát denne 20 mg po dobu prvých 21 dní opakovaného 28-dňového cyklu v priebehu 12 cyklov alebo do neprijateľnej toxicity. Dávka rituximabu bola 375

mg/m² každý týždeň v 1. cykle (1., 8., 15. a 22. deň) a 1. deň každého 28-dňového cyklu po dobu 2. až 5. cyklu. Všetky výpočty dávok rituximabu boli založené na pacientovom povrchu tela (*Body surface area*, BSA) s použitím pacientovej aktuálnej hmotnosti.

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

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

Druhotným cieľom štúdie bolo porovnať bezpečnosť lenalidomidu v kombinácii s rituximabom a rituximabu s placebom. Ďalšie druhotné ciele boli porovnať účinnosť rituximabu v kombinácii s lenalidomidom a rituximabu s placebom podľa nasledujúcich ďalších parametrov účinnosti: Stupeň celkovej odpovede (*Overall response rate*, ORR), miera CR a dĺžka trvania odpovede (*Duration of response*, DoR) podľa IWG 2007 bez PET a OS.

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

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

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

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

^a Medián je založený na analýze Kaplan-Meiera.

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

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

^d Sekundárne a výskumné ciele nie sú α -kontrolované

^e Pri mediáne sledovania 66,14 mesiacov bolo v skupine R² 19 úmrtí a v kontrolnej skupine 38 úmrtí.

^f Exaktný interval spoľahlivosti pre binomálnu distribúciu.

Folikulárny lymfóm u pacientov refraktérnych na rituximab

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky (*European Medicine Agency, EMA*) udelila špecifickú produktovú výnimku pre lieky obsahujúce lenalidomid, ktorá platí vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie so zrelými novotvarmi z B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

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

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

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že miera perorálnej absorpcie lenalidomidu je podobná u pacientov s MM, MDS aj MCL (lymfómom z plášťových buniek).

Distribúcia

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

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

Biotransformácia a eliminácia

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

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

proteínu vylučujúceho viaceré lieky a toxíny MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein, MATE) a neobvyklých transportérov OCTN1 a OCTN2 pre organické katióny (organic cation transporters novel, OCTN).

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

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

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

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

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lenalidomidu sa skúmala u osôb s poruchou funkcie obličiek z dôvodu iných ako malígnych ochorení. V tejto štúdii sa na klasifikáciu funkcie obličiek použili dve metódy: klírens kreatinínu v moči meraný počas 24 hodín a klírens kreatinínu stanovený pomocou Cockcroftovho-Gaultovho vzorca. Výsledky naznačujú, že so znížením funkcie obličiek (< 50 ml/min) úmerne klesá celkový klírens lenalidomidu, čo má za následok zvýšenie AUC. AUC sa zvýšilo približne 2,5, 4 a 5-násobne u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, s ťažkou poruchou funkcie obličiek a s terminálnym štádiom obličkového ochorenia, v uvedenom poradí, v porovnaní so skupinou zahŕňajúcou osoby s normálnou funkciou obličiek a osoby s miernou poruchou funkcie obličiek. Polčas lenalidomidu sa z približne 3,5 hodín u pacientov s klírensom kreatinínu > 50 ml/min zvyšuje na viac ako 9 hodín u pacientov so zníženou funkciou obličiek s klírensom kreatinínu < 50 ml/min.

Porucha funkcie obličiek však nezmenila vstrebávanie lenalidomidu po perorálnom podaní. Hodnota C_{max} je u zdravých jedincov a pacientov s poruchou funkcie obličiek podobná. Približne 30 % liečiva v tele sa vylúčilo počas jednej 4-hodinovej dialýzy. Odporúčaná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek je opísaná v časti 4.2.

Porucha funkcie pečene

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

Iné vnútorné faktory

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

laktóza
celulóza, mikrokryštalická
kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý

Obal kapsuly

Lenalidomid STADA 5 mg tvrdé kapsuly

brilantná modrá FCF (E133)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína

Lenalidomid STADA 10 mg tvrdé kapsuly
čierny oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína

Lenalidomid STADA 15 mg tvrdé kapsuly
čierny oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
želatína

Lenalidomid STADA 25 mg tvrdé kapsuly
oxid titaničitý (E171)
želatína

Potlačový atrament
šlak
propylénglykol (E1520)
koncentrovaný roztok amoniaku
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/ACLAR/LUL blistre obsahujúce po 7 tvrdých kapsúl v papierovej škatuľke.

Lenalidomid STADA 5 mg tvrdé kapsuly
Veľkosť balenia: 7 alebo 21 tvrdých kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Lenalidomid STADA 10 mg/15mg/25 mg tvrdé kapsuly
Veľkosť balenia: 21 tvrdých kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

Následne sa rukavice opatrne odstránia, aby sa zabránilo kontaktu s kožou, uložia sa do uzatvárateľného plastového polyetylénového vrečka a zlikvidujú sa v súlade s národnými

požiadavkami. Ruky sa následne dôkladne umyjú vodou a mydlom. Ženy, ktoré sú tehotné alebo majú podozrenie, že by mohli byť tehotné, nesmú s blistrom alebo s kapsulou narábať (pozri časť 4.4).

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Lenalidomid STADA 5 mg tvrdé kapsuly: 59/0240/18-S
Lenalidomid STADA 10 mg tvrdé kapsuly: 59/0241/18-S
Lenalidomid STADA 15 mg tvrdé kapsuly: 59/0242/18-S
Lenalidomid STADA 25 mg tvrdé kapsuly: 59/0243/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. júla 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. januára 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2024