

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lenalidomide Mylan 2,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 7,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 10 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 15 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 20 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 25 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lenalidomide Mylan 2,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 2,5 mg.

Lenalidomide Mylan 5 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 5 mg.

Lenalidomide Mylan 7,5 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 7,5 mg.

Lenalidomide Mylan 10 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 10 mg.

Lenalidomide Mylan 15 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 15 mg.

Lenalidomide Mylan 20 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 20 mg.

Lenalidomide Mylan 25 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Lenalidomide Mylan 2,5 mg tvrdé tobolky

Zelené a bílé tobolky velikosti 4, dlouhé 14 mm, s nápisem „MYLAN/LL 2.5“.

Lenalidomide Mylan 5 mg tvrdé tobolky

Bílé tobolky velikosti 2, dlouhé 18 mm, s nápisem „MYLAN/LL 5“.

Lenalidomide Mylan 7,5 mg tvrdé tobolky

Světle šedé a bílé tobolky velikosti 2, dlouhé 18 mm, s nápisem „MYLAN/LL 7.5“.

Lenalidomide Mylan 10 mg tvrdé tobolky

Zelené a světle šedé tobolky velikosti 0, dlouhé 22 mm, s nápisem „MYLAN/LL 10“.

Lenalidomide Mylan 15 mg tvrdé tobolky

Bílé tobolky velikosti 0, dlouhé 22 mm, s nápisem „MYLAN/LL 15“.

Lenalidomide Mylan 20 mg tvrdé tobolky

Zelené a bílé tobolky velikosti 0, dlouhé 22 mm, s nápisem „MYLAN/LL 20“.

Lenalidomide Mylan 25 mg tvrdé tobolky

Bílé tobolky velikosti 0, dlouhé 22 mm, s nápisem „MYLAN/LL 25“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Mnohočetný myelom

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

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

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

Myelodysplastické syndromy

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

Lymfom z pláštěvých buněk

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

Folikulární lymfom

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Lenalidomide Mylan musí být vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s onkologickou léčbou.

Pro všechny indikace popsané níže:

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

Dávkování

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom (NDMM)

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

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

Doporučená dávka

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

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

- *Kroky při snižování dávky*

	lenalidomid ^a	dexamethason ^a
Počáteční dávka	25 mg	40 mg
Dávková hladina -1	20 mg	20 mg
Dávková hladina -2	15 mg	12 mg
Dávková hladina -3	10 mg	8 mg
Dávková hladina -4	5 mg	4 mg
Dávková hladina -5	2,5 mg	Neuplatňuje se

^a Snižování dávky obou přípravků může probíhat nezávisle na sobě

- *Trombocytopenie*

Pokud počet trombocytů	Doporučený postup
klesne na $< 25 \times 10^9/l$	Přerušení dávkování lenalidomidu po zbytek cyklu ^a
vrátí se na $\geq 50 \times 10^9/l$	Snížení o jednu dávkovou hladinu při pokračování v dalším cyklu

^a Pokud po 15. dni cyklu nastane toxicita limitující dávku, bude dávkování lenalidomidu přerušeno minimálně po zbytek stávajícího 28denního cyklu.

- *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

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

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

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

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

Iniciální léčba: lenalidomid v kombinaci s bortezomibem a dexamethasonem

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

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

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

Pokračovací léčba: lenalidomid v kombinaci s dexamethasonem až do progresu

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

- *Kroky při snižování dávky*

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

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

- *Trombocytopenie*

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

- *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

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

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

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

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

Doporučená dávka

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

- *Kroky při snižování dávky*

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

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

- *Trombocytopenie*

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

- *Absolutní počet neutofilů (ANC) - neutropenie*

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
poprvé klesne na $< 0,5 \times 10^9/l^a$ vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem počáteční dávkou jednou denně
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, pokud jsou pozorovány hematologické toxicity úměrné dávce jiné než neutropenie	Pokračování léčby lenalidomidem na dávkové hladině -1 jednou denně
při každém následném poklesu pod $< 0,5 \times 10^9/l$ vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem na další nižší dávkové hladině jednou denně.

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

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

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

Doporučená dávka

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 10 mg perorálně jednou denně kontinuálně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů) podávána až do progresu onemocnění nebo intolerance. Po 3

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

- Kroky při snižování dávky*

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

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

- Trombocytopenie*

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

- Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

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

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

Mnohočetný myelom s alespoň jednou předchozí terapií

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

Doporučená dávka

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

- Kroky při snižování dávky*

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

- *Trombocytopenie*

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

- *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
poprvé klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$ vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, když je neutropenie jedinou pozorovanou toxicitou	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby počáteční dávkou lenalidomidu jednou denně
vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, když jsou pozorovány i jiné hematologické toxicity závislé na dávce než neutropenie	Pokračování léčby lenalidomidem na dávkové hladině -1 jednou denně
při každém následném poklesu pod $< 0,5 \times 10^9/l$ vrátí se na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem Pokračování léčby lenalidomidem na nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1, -2 nebo -3) jednou denně. Nepodávejte méně než 5 mg/den.

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

Myelodysplastické syndromy (MDS)

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

Doporučená dávka

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

- *Kroky při snižování dávky*

Počáteční dávka	10 mg jednou denně v 1. až 21. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -1	5,0 mg jednou denně v 1. až 28. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -2	2,5 mg jednou denně v 1. až 28. den každého 28denního cyklu
Dávková hladina -3	2,5 mg obden v 1. až 28. den každého 28denního cyklu

- *Trombocytopenie*

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

- *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

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

Ukončení léčby lenalidomidem

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

Lymfom z pláštěvých buněk (MCL)

Doporučená dávka

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

• *Kroky při snižování dávky*

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

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

• *Trombocytopenie*

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

• *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

Pokud ANC	Doporučený postup
klesne na $< 1 \times 10^9/l$ po dobu minimálně 7 dní nebo klesne na $< 1 \times 10^9/l$ a je doprovázen horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5^\circ C$) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1)
při každém následném poklesu pod $1 \times 10^9/l$ nejméně po dobu 7 dní nebo klesne na $< 1 \times 10^9/l$ a je doprovázen horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5^\circ C$) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem
vrátí se na $\geq 1 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem v nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -2, -3, -4 nebo -5). Nepodávejte nižší dávkovou hladinu než -5.

Folikulární lymfom (FL)

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

Doporučená dávka

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

• *Kroky při snižování dávky*

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

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

• *Trombocytopenie*

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

• *Absolutní počet neutrofilů (ANC) - neutropenie*

Pokud ANC	Doporučený postup ^a
klesne na $< 1,0 \times 10^9/l$ po dobu minimálně 7 dní nebo klesne na $< 1,0 \times 10^9/l$ a je doprovázen horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5^\circ\text{C}$) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem na nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -1)
při každém následném poklesu pod $1,0 \times 10^9/l$ nejméně po dobu 7 dní nebo klesne na $< 1,0 \times 10^9/l$ a je doprovázen horečkou (tělesná teplota $\geq 38,5^\circ\text{C}$) nebo klesne na $< 0,5 \times 10^9/l$	Přerušení léčby lenalidomidem a vyšetření krevního obrazu nejméně každých 7 dní
vrátí se na $\geq 1,0 \times 10^9/l$	Pokračování léčby lenalidomidem na nejbližší nižší dávkové hladině (dávková hladina -2, -3). Nepodávejte nižší dávkovou hladinu než -3.

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

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

Syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS)

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

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

Hospitalizace pacienta je na uvážení lékaře.

U pacientů s klinickým TLS 2. až 4. stupně přerušte podávání lenalidomidu a panel biochemických vyšetření provádějte každý týden nebo podle klinické indikace. Intenzivní intravenózní hydratace a odpovídající léčba podle lokálního standardu péče se provádí, dokud nedojde k úpravě abnormalit elektrolytů. Léčba rasburikázou a hospitalizace pacienta je na uvážení lékaře. Pokud TLS ustoupí na 0. stupeň, zahajte, dle uvážení lékaře, podávání lenalidomidu na následující nižší dávce (viz bod 4.4).

Reakce vzplanutí tumoru

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

Všechny indikace

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

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

Zvláštní populace

- Pediatrická populace

Z důvodu obav ohledně bezpečnosti se přípravek Lenalidomide Mylan nemá používat u dětí a dospívajících od narození až do méně než 18 let (viz bod 5.1).

- Starší osoby

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

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

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom: pacienti, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci
Pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem ve věku 75 let a starší mají být před zvážením léčby pečlivě vyšetřeni (viz bod 4.4).

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

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

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

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

Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou přechází terapií

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

Myelodysplastické syndromy

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

Lymfom z pláštěvých buněk

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

Folikulární lymfom

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

• Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a mnohočetným myelomem, myelodysplastickými syndromy, lymfomem z pláštěvých buněk nebo folikulárním lymfomem není potřeba dávku upravovat.

Následující úpravy dávky jsou doporučeny při zahájení léčby a v průběhu léčby pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin.

Nejsou zkušenosti z klinických hodnocení fáze 3 s terminálním stadiem onemocnění ledvin (ESRD) (Cl_{cr} < 30 ml/min, vyžadující dialýzu).

Mnohočetný myelom

Funkce ledvin (clearance kreatininu-Clcr)	Úprava dávky
Středně těžká porucha funkce ledvin ($30 \leq \text{Clcr} < 50 \text{ ml/min}$)	10 mg jednou denně ¹
Těžká porucha funkce ledvin ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, nevyžaduje dialýzu)	7,5 mg jednou denně ² 15 mg obden
Terminální stadium onemocnění ledvin (<i>End Stage Renal Disease</i> , ESRD) ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, vyžaduje dialýzu)	5 mg jednou denně. V den provedení dialýzy se má dávka podat po dialýze.

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

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

Myelodysplastické syndromy

Funkce ledvin (clearance kreatininu-Clcr)	Úprava dávky	
Středně těžká porucha funkce ledvin ($30 \leq \text{Clcr} < 50 \text{ ml/min}$)	Počáteční dávka	5 mg jednou denně (v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina -1*	2,5 mg jednou denně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina -2*	2,5 mg obden (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
Těžká porucha funkce ledvin ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, nevyžaduje dialýzu)	Počáteční dávka	2,5 mg jednou denně (v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina -1*	2,5 mg obden (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina -2*	2,5 mg dvakrát týdně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
Konečné stadium onemocnění ledvin (ESRD) ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$, vyžaduje dialýzu) Ve dnech, kdy je prováděna dialýza, je třeba dávku podávat až po dialýze.	Počáteční dávka	2,5 mg jednou denně (v 1. až 21. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina -1*	2,5 mg obden (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)
	Dávková hladina -2*	2,5 mg dvakrát týdně (v 1. až 28. den opakovaných 28denních cyklů)

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

Lymfom z pláštěvých buněk

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

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

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

Folikulární lymfom

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

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

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

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

• Pacienti s poruchou funkce jater

Účinky lenalidomidu nebyly u pacientů s poruchou funkce formálně studovány a pro tuto skupinu neexistují specifická dávkovací doporučení.

Způsob podání

Perorální podání.

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

Pro vyjmutí tobolky z blistru se doporučuje zatlačit pouze na jeden konec tobolky, aby se minimalizovalo riziko deformace nebo jejího rozlomení.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Varování před těhotenstvím

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

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

Kritéria pro ženy, které nemohou otěhotnět

Pacientka nebo partnerka pacienta (muže) je považována za neschopnou otěhotnět, pokud splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

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

Poradenství

U žen, které mohou otěhotnět, je lenalidomid kontraindikován, pokud nejsou splněna všechna následující kritéria:

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

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

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

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

- Pacientka dodržuje podmínky Programu prevence početí (PPP) a potvrdila, že si je nutnosti antikoncepce patřičně vědoma.
- Pacientka uzná výše uvedené podmínky.

Antikoncepce

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

Vhodné metody antikoncepce například jsou:

- implantát
- nitroděložní tělísko uvolňující levonorgestrel
- postupně se uvolňující depozit medroxyprogesteron-acetátu
- sterilizace podvazem vejcovodů
- pohlavní styk pouze s mužem po vazektomii; vazektomie musí být potvrzena dvěma negativními testy semene
- antikoncepční tablety inhibující ovulaci obsahující pouze progesteron (tj. desogestrel)

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

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

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

Těhotenské testy

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

Před začátkem léčby

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

Následné kontroly a konec léčby

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

Další opatření

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

Pacienti nesmí darovat krev, sperma nebo spermiie během léčby (včetně období přerušování podávání dávky) a po dobu nejméně 7 dnů po vysazení lenalidomidu.

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

Edukační materiály, omezení týkající se předepisování a výdeje

Držitel rozhodnutí o registraci vydáním edukačních materiálů dodávaných zdravotníkům poradí pacientům, jak zabránit expozici lenalidomidu u plodu. Materiály obsahují varování před očekávanými teratogenními účinky lenalidomidu, rady ohledně antikoncepce před začátkem léčby a informaci o nutnosti těhotenských testů. Předepisující lékař musí informovat pacienty o očekávaném teratogenním riziku a přísných antikoncepčních opatřeních uvedených v Programu prevence početí a poskytnout pacientům příslušnou edukační brožuru pacienta, kartu pacienta a/nebo obdobný nástroj v souladu s tím, jako je dohodnuto s příslušnou národní lékovou agenturou. Ve spolupráci s příslušnou národní lékovou agenturou je zaveden systém kontrolovaného přístupu, který zahrnuje použití karty pacienta a/nebo obdobného nástroje ke kontrole předepisování a/nebo výdeje a shromažďování informací vztahujících se k indikaci za účelem monitorování použití mimo schválenou indikaci na území daného státu. V ideálním případě se má těhotenský test, vydání lékařského předpisu a výdej léku uskutečnit v jeden den. Vydání lenalidomidu ženám, které mohou otěhotnět, je třeba provést do 7 dnů od předpisu, v návaznosti na negativní výsledek těhotenského testu provedeného pod lékařským dohledem. Ženám, které mohou otěhotnět, může být přípravek předepsán na maximálně 4 týdny léčby podle schválených dávkovacích režimů pro dané indikace (viz bod 4.2) a všem ostatním pacientům na maximálně 12 týdnů léčby.

Jiná zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infarkt myokardu

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

Žilní a tepenné tromboembolické příhody

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

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

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

Pacienti se známými rizikovými faktory souvisejícími s tromboembolií – včetně dříve prodělané trombózy – mají tedy být důkladně sledováni. Má být zajištěna snaha o minimalizaci všech

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

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

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

Plicní hypertenze

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

Neutropenie a trombocytopenie

Hlavními toxicitami limitujícími dávky lenalidomidu jsou neutropenie a trombocytopenie. Před léčbou je třeba vyšetřit krevní obraz, včetně počtu leukocytů a diferenciálního počtu, počtu trombocytů, množství hemoglobinu a hematokritu. Tyto testy je třeba opakovat jednou týdně prvních 8 týdnů léčby lenalidomidem a později jednou měsíčně, kvůli sledování cytopenií. U pacientů s lymfomem z plášťových buněk má být režim sledování každé 2 týdny ve 3. a 4. cyklu a následně na začátku každého cyklu. U pacientů s folikulárním lymfomem má být režim sledování každý týden během prvních 3 týdnů 1. cyklu (28 dní), každé dva týdny během 2. až 4. cyklu a poté na začátku každého cyklu. Může být nutné přerušit podávání a/nebo snížit dávku (viz bod 4.2).

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

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

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

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

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

Ve 2 studiích hodnotících užívání udržovací dávky lenalidomidu u pacientů s NDMM, kteří podstoupili ASCT, byla v ramenech léčených udržovací dávkou lenalidomidu celkově zaznamenána neutropenie 4. stupně ve vyšší míře v porovnání s placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 32,1 % vs. 26,7 % [16,1 % vs. 1,8 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 16,4 % vs. 0,7 % ve studii IFM 2005-02). Nežádoucí účinky související s léčbou v podobě neutropenie, které vedly k ukončení léčby lenalidomidem, byly hlášeny u 2,2 % pacientů ve studii CALGB 100104 a 2,4 % pacientů ve studii IFM 2005-02. V obou studiích byla febrilní neutropenie 4. stupně hlášena s

obdobnou četností v ramenech léčených udržovací dávkou lenalidomidu v porovnání s rameny léčenými placebem v udržovací léčbě (v uvedeném pořadí 0,4 % vs. 0,5 % [0,4 % vs. 0,5 % po zahájení udržovací léčby] ve studii CALGB 100104 a 0,3 % vs. 0 % ve studii IFM 2005-02).

Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě hlásili případy výskytu febrilií, může být potřebné přerušit léčbu a/nebo snížit dávku (viz bod 4.2).

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

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

Ve studii SWOG S0777 byla v ramenu léčeném lenalidomidem v kombinaci s borteomibem a dexamethasonem (RVd) pozorována neutropenie 4. stupně méně často než v kontrolním ramenu Rd (2,7 % oproti 5,9 %). Febrilní neutropenie 4. stupně byla hlášena v ramenu RVd i Rd s obdobnou četností (0,0 % oproti 0,4 %). Pacienti musí být poučeni, aby okamžitě hlásili výskyt febrilních epizod; může být nutné přerušit léčbu a/nebo snížit dávku (viz bod 4.2).

Trombocytopenie 3. nebo 4. stupně byla pozorována s vyšší četností v ramenu RVd ve srovnání s kontrolním ramenem Rd (17,2 % oproti 9,4 %).

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

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

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

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

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

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

- Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou předchozí terapií

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

lčených lenalidomidem/dexamethasonem oproti 0,0 % u pacientů užívajících placebo/dexamethason; viz bod 4.8).

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

- Myelodysplastické syndromy

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

- Lymfom z plášťových buněk

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

- Folikulární lymfom

Kombinace lenalidomidu s rituximabem je u pacientů s folikulárním lymfomem spojena s vyšším výskytem neutropenie 3. a 4. stupně v porovnání s pacienty z ramene užívajícího placebo/rituximab. Febrilní neutropenie a trombocytopenie 3. nebo 4. stupně byly častěji pozorovány v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem (viz bod 4.8).

Porucha štítné žlázy

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

Periferní neuropatie

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

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

Reakce vzplanutí tumoru a syndrom nádorového rozpadu

Lenalidomid má cytostatickou aktivitu, proto se mohou objevit komplikace syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS). Byly hlášeny případy TLS a reakce vzplanutí tumoru (tumour flare reaction, TFR) včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Riziko vzniku TLS a TFR je u pacientů s vysokou nádorovou zátěží před započetím léčby. K zahájení léčby lenalidomidem se má u těchto pacientů přistupovat s opatrností. Tyto pacienty je třeba pozorně sledovat, zejména během prvního cyklu léčby nebo při zvyšování dávky a přijmout příslušná opatření.

- Lymfom z plášťových buněk

Doporučuje se pečlivé sledování a hodnocení z důvodu rizika výskytu TFR. U pacientů s vysokým mezinárodním prognostickým indexem pro lymfom z plášťových buněk (MIPI) v době diagnózy nebo se zasaženými lymfatickými uzlinami (bulky disease) před zahájením léčby (minimálně jedna léze s nejdelším průměrem ≥ 7 cm) může být riziko TFR. Reakce vzplanutí tumoru může napodobovat progresi onemocnění. Pacienti ve studiích MCL-002 a MCL-001, kteří prodělali TFR 1. a 2. stupně, byli léčeni kortikosteroidy, NSAID a/nebo opioidními analgetiky ke zmírnění symptomů TFR. K terapeutickým opatřením TFR se má přistoupit po pečlivém zhodnocení klinického stavu každého jednotlivého pacienta (viz body 4.2 a 4.8).

- Folikulární lymfom

Doporučuje se pečlivé sledování a hodnocení z důvodu rizika výskytu TFR. Vzplanutí tumoru může napodobovat pokročilé onemocnění. Pacienti, kteří prodělali TFR 1. a 2. stupně, byli léčeni kortikosteroidy, NSAID a/nebo opioidními analgetiky ke zmírnění symptomů TFR. K terapeutickým opatřením TFR se má přistoupit po pečlivém zhodnocení klinického stavu každého jednotlivého pacienta (viz body 4.2 a 4.8).

Doporučuje se pečlivé sledování a hodnocení z důvodu rizika výskytu TLS. Pacienti mají být dobře hydratováni a navíc k panelu biochemických vyšetření prováděných každý týden během prvního cyklu nebo déle, dle klinické indikace, jim má být podána profylaktická léčba z důvodu TLS (viz body 4.2 a 4.8),

Nádorová zátěž

- Lymfom z pláštěvých buněk

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

Předčasné úmrtí

Ve studii MCL-002 bylo celkové zjevné zvýšení předčasných (do 20 týdnů) úmrtí. U pacientů s vysokou nádorovou zátěží před zahájením léčby existuje zvýšené riziko předčasného úmrtí; ve skupině s lenalidomidem bylo 16/81 (20 %) předčasných úmrtí a v kontrolní skupině 2/28 (7 %) předčasných úmrtí. V 52. týdnu byly odpovídající údaje 32/81 (40 %) a 6/28 (21 %) (viz bod 5.1).

Nežádoucí účinky

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

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

Alergické reakce a závažné kožní reakce

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

Další primární malignity

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

V klinických hodnoceních pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci, byl pozorován 4,9násobně zvýšený výskyt hematologických SPM

(případy AML, MDS) u pacientů léčených lenalidomidem v kombinaci s melfalanem a prednisonem až do progresu (1,75 na 100 pacientoroků) v porovnání s melfalanem v kombinaci s prednisonem (0,36 na 100 pacientoroků).

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

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

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

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

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

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

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

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

- Karyotyp

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

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

- TP53 status

Mutace TP53 je přítomna u 20 až 25 % pacientů s nižším rizikem MDS s delecí 5q a je spojena s vyšším rizikem progresu do akutní myeloidní leukemie (AML). V post-hoc analýze údajů z klinického hodnocení lenalidomidu u myelodysplastických syndromů s nízkým rizikem nebo středním rizikem I. stupně (MDS-004) byl odhadovaný 2letý výskyt progresu do AML 27,5 %

u pacientů s IHC-p53 pozitivitou (1% hraniční hladina silného barvení jádra, za použití imunohistochemického vyhodnocení proteinu p53 jako náhradního parametru pro stav mutace TP53) a 3,6 % u pacientů s IHC-p53 negativitou ($p = 0,0038$) (viz bod 4.8).

Progrese do jiných malignit u lymfomu z plášťových buněk

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

Další primární malignity u folikulárního lymfomu

Ve studii s relabujícím/refrakterním iNHL, která zahrnovala pacienty s folikulárním lymfomem, nebylo v ramenu s lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s ramenem s placebem/rituximabem zaznamenáno zvýšené riziko SPM. Hematologické SPM u AML se v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem vyskytly s frekvencí 0,29 na 100 pacientoroků ve srovnání s frekvencí 0,29 na 100 pacientoroků u pacientů užívajících placebo/rituximab. Míra výskytu hematologických a solidních nádorových SPM v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem (s výjimkou nemelanomových nádorových onemocnění kůže) byla 0,87 na 100 pacientoroků ve srovnání s 1,17 na 100 pacientoroků u pacientů užívajících placebo/rituximab s mediánem sledování 30,59 měsíce (rozmezí 0,6 až 50,9 měsíce).

Identifikované riziko představují nemelanomové kožní nádory, přičemž zahrnují spinocelulární a bazocelulární karcinom.

Lékař musí pacienty sledovat z důvodu rozvoje SPM. Při zvažování léčby lenalidomidem je nutné vzít v úvahu jak potenciální prospěch léčby lenalidomidem, tak riziko rozvoje SPM.

Poruchy funkce jater

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

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

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

Infekce s neutropenií nebo bez neutropenie

Pacienti s mnohočetným myelomem jsou náchylní ke vzniku infekce včetně pneumonie.

U lenalidomidu v kombinaci s dexamethasonem byl zaznamenán vyšší výskyt infekcí než v kombinaci s MPT u pacientů s NDMM, kteří nejsou vhodnými kandidáty k transplantaci a s udržovací léčbou lenalidomidem ve srovnání s placebem u pacientů, kteří podstoupili ASCT. V souvislosti s neutropenií byly zaznamenány infekce ≥ 3 . stupně u méně než třetiny pacientů. Pacienti se známými rizikovými faktory v souvislosti s infekcemi musí být pečlivě monitorováni. Všichni pacienti musejí být poučeni, aby neodkladně vyhledali lékařskou péči při prvních známkách infekce (např. kašel, horečka atd.) a tím umožnili včasné řešení za účelem snížení závažnosti.

Virová reaktivace

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

Některé případy virové reaktivace měly fatální následky.

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

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

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

Při užívání lenalidomidu byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a to i fatální. PML byla hlášena v rozmezí od několika měsíců do několika let od zahájení léčby lenalidomidem. Obecně byly hlášeny případy pacientů, kteří souběžně užívali dexamethason nebo podstoupili dříve imunosupresivní chemoterapii. Lékaři mají pacienty pravidelně sledovat a u pacientů s novými nebo zhoršujícími se neurologickými, kognitivními nebo behaviorálními známkami nebo symptomy mají při diferenciální diagnostice zvažovat i PML. Pacientům se také doporučuje, aby svého partnera nebo ošetřující osobu informovali o léčbě, protože mohou zaznamenat symptomy, které pacient přehlédne.

Hodnocení z hlediska PML se má opírat o neurologické vyšetření, vyšetření mozku magnetickou rezonancí a analýzu mozkomíšního moku na DNA JC viru (JCV) polymerázovou řetězovou reakcí (PCR) nebo biopsii mozku s testováním na JCV. PCR s negativním výsledkem na JCV ovšem PML nevylučuje. Pokud nelze stanovit jinou diagnózu, může být vhodné další sledování a hodnocení.

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

Pacienti s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem

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

Katarakta

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

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Perorální antikoncepce

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

Warfarin

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

Digoxin

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

Statin

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

Dexamethason

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

Interakce s inhibitory P-glykoproteinu (P-gp)

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce u mužů a žen

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

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

Těhotenství

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

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou předchozí terapií

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

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

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

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

Myelodysplastické syndromy

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

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

Mezi závažné nežádoucí účinky patří:

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

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

Lymfom z plášťových buněk

Celkový bezpečnostní profil lenalidomidu u pacientů s lymfomem z plášťových buněk vychází z údajů randomizované, kontrolované studie MCL-002 fáze 2 s 254 pacienty (viz bod 5.1).

V tabulce 3 jsou navíc zahrnuty nežádoucí účinky z podpůrné studie MCL-001.

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

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

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

Ve studii MCL-002 bylo celkové zjevné zvýšení předčasných (do 20 týdnů) úmrtí. U pacientů s vysokou nádorovou zátěží před zahájením léčby existuje zvýšené riziko předčasného úmrtí; 16/81 (20 %) předčasných úmrtí ve skupině s lenalidomidem a 2/28 (7 %) předčasná úmrtí v kontrolní skupině. V 52. týdnu byly odpovídající údaje 32/81 (39,5 %) a 6/28 (21 %) (viz bod 5.1).

Během 1. léčebného cyklu byla léčba vysazena u 11/81 (14 %) pacientů s vysokou nádorovou zátěží ve skupině s lenalidomidem v porovnání s 1/28 (4 %) pacientem v kontrolní skupině. Hlavním důvodem pro vysazení léčby u pacientů s vysokou nádorovou zátěží během 1. léčebného cyklu ve skupině s lenalidomidem byly nežádoucí účinky; 7/11 (64 %). Vysoká nádorová zátěž byla definována jako minimálně jedna léze o průměru ≥ 5 cm nebo 3 léze o průměru ≥ 3 cm.

Folikulární lymfom

Celkový bezpečnostní profil lenalidomidu v kombinaci s rituximabem u pacientů s folikulárním lymfomem vychází z údajů od 294 pacientů z randomizované, kontrolované studie fáze 3 NHL-007.

Nežádoucí účinky z podpůrné studie NHL-008 byly zařazeny do tabulky 5.

Závažné nežádoucí účinky pozorované ve studii NHL-007 nejčastěji (s rozdílem nejméně 1 procentního bodu) v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s ramenem užívajícím placebo/rituximab byly:

- febrilní neutropenie (2,7 %)
- plicní embolie (2,7 %)
- pneumonie (2,7 %)

Nežádoucí účinky pozorované ve studii NHL-007 častěji v rameni léčeném lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s ramenem užívajícím placebo/rituximab (s nejméně o 2 % vyšší frekvencí mezi rameny) byly: neutropenie (58,2 %), průjem (30,8 %), leukopenie (28,8 %), zácpa (21,9 %), kašel (21,9 %) a únava (21,9 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

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

Souhrn pro monoterapii u MM v tabulce

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

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

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky / Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4 / Frekvence
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> Pneumonie ^{◊,a} , infekce horních cest dýchacích, neutropenická infekce, bronchitida [◊] , chřipka [◊] , gastroenteritida [◊] , sinusitida, nazofaryngitida, rinitida <u>Časté</u> infekce [◊] , infekce močových cest ^{◊,*} , infekce dolních cest dýchacích, infekce plic [◊]	<u>Velmi časté</u> Pneumonie ^{◊,a} , neutropenická infekce <u>Časté</u> Sepse ^{◊,b} , bakteriémie, infekce plic [◊] , bakteriální infekce dolních cest dýchacích, bronchitida [◊] , chřipka [◊] , gastroenteritida [◊] , Herpes zoster [◊] , infekce [◊]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Časté</u> Myelodysplastický syndrom ^{◊,*}	
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Neutropenie ^{^,◊} , febrilní neutropenie ^{^,◊} , trombocytopenie ^{^,◊} , anémie, leukopenie [◊] , lymfopenie	<u>Velmi časté</u> Neutropenie ^{^,◊} , febrilní neutropenie ^{^,◊} , trombocytopenie ^{^,◊} , anémie, leukopenie [◊] , lymfopenie <u>Časté</u> Pancytopenie [◊]
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> Hypokalemie	<u>Časté</u> Hypokalemie, dehydratace
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> Parestzie <u>Časté</u> Periferní neuropatie ^c	<u>Časté</u> Bolest hlavy
Cévní poruchy	<u>Časté</u> Plicní embolie ^{◊,*}	<u>Časté</u> Hluboká žilní trombóza ^{^,◊,d}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Kašel <u>Časté</u> Dušnost [◊] , rinorea	<u>Časté</u> Dušnost [◊]

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky / Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4 / Frekvence
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Průjem, zácpa, bolest břicha, nauzea <u>Časté</u> Zvracení, bolest v nadbřišku	<u>Časté</u> Průjem, zvracení, nauzea
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Velmi časté</u> Abnormální testy jaterních funkcí	<u>Časté</u> Abnormální testy jaterních funkcí
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> Vyrážka, suchá kůže	<u>Časté</u> Vyrážka, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> Svalové spasmy <u>Časté</u> Myalgie, muskuloskeletální bolest	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Únava, astenie, pyrexie	<u>Časté</u> Únava, astenie

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

* Vztahuje se pouze na závažné nežádoucí účinky

[^] Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

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

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

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

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

Souhrn pro kombinovanou terapii MM v tabulce

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

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

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> Pneumonie ^{◊,◊◊} , infekce horních cest dýchacích [◊] , bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◊] , nazofaryngitida, faryngitida, bronchitida [◊] , rinitida <u>Časté</u> Seps ^{◊,◊◊} , infekce plic ^{◊◊} , infekce močových cest ^{◊◊} , sinusitida [◊]	<u>Časté</u> Pneumonie ^{◊,◊◊} , bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◊] , celulitida [◊] , seps ^{◊,◊◊} , infekce plic ^{◊◊} , bronchitida [◊] , infekce dýchacích cest ^{◊◊} , infekce močových cest ^{◊◊} , infekční enterokolitida

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	<u>Méně časté</u> Bazocelulární karcinom ^{^,◇} Spinocelulární karcinom ^{^,◇,*}	<u>Časté</u> Akutní myeloidní leukemie [◇] , myelodysplastický syndrom [◇] , spinocelulární karcinom kůže ^{^,◇,**} <u>Méně časté</u> akutní leukemie T-buněk [◇] , bazocelulární karcinom ^{^,◇} , syndrom nádorového rozpadu
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Neutropenie ^{^,◇,◇◇} , trombocytopenie ^{^,◇,◇◇} , anémie [◇] , hemoragická porucha [^] , leukopenie, lymfopenie <u>Časté</u> Febrilní neutropenie ^{^,◇} , pancytopenie [◇] <u>Méně časté</u> Hemolýza, autoimunní hemolytická anémie, hemolytická anémie	<u>Velmi časté</u> Neutropenie ^{^,◇,◇◇} , trombocytopenie ^{^,◇,◇◇} , anémie [◇] , leukopenie, lymfopenie <u>Časté</u> Febrilní neutropenie ^{^,◇} , pancytopenie [◇] , hemolytická anémie <u>Méně časté</u> Hyperkoagulace, koagulopatie
Poruchy imunitního systému	<u>Méně časté</u> Hypersenzitivita [^]	
Endokrinní poruchy	<u>Časté</u> Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> Hypokalemie ^{◇,◇◇} , hyperglykemie, hypoglykemie, hypokalcemie [◇] , hyponatremie [◇] , dehydratace ^{◇◇} , snížená chuť k jídlu ^{◇◇} , pokles tělesné hmotnosti <u>Časté</u> Hypomagnezemie, hyperurikemie, hyperkalcemie ⁺	<u>Časté</u> Hypokalemie ^{◇,◇◇} , hyperglykemie, hypokalcemie [◇] , diabetes mellitus [◇] , hypofosfatemie, hyponatremie [◇] , hyperurikemie, dna, dehydratace ^{◇◇} , snížená chuť k jídlu ^{◇◇} , pokles tělesné hmotnosti
Psychiatrické poruchy	<u>Velmi časté</u> Deprese, insomnie <u>Méně časté</u> Ztráta libida	<u>Časté</u> Deprese, insomnie
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> Periferní neuropatie ^{◇◇} , parestezie, závratě ^{◇◇} , třes, dysgeuzie, bolest hlavy <u>Časté</u> Ataxie, porucha rovnováhy, synkopa ^{◇◇} , neuralgie, dysestezie	<u>Velmi časté</u> Periferní neuropatie ^{◇◇} <u>Časté</u> Cévní mozková příhoda [◇] , závratě ^{◇◇} , synkopa ^{◇◇} , neuralgie <u>Méně časté</u> Intrakraniální krvácení [^] , tranzitorní ischemická ataka, cerebrální ischemie

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Poruchy oka	<u>Velmi časté</u> Katarakta, rozmazané vidění <u>Časté</u> Snížená zraková ostrost	<u>Časté</u> Katarakta <u>Méně časté</u> Ztráta zraku
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u> Ztráta sluchu (včetně hypakuze), tinitus	
Srdeční poruchy	<u>Časté</u> Fibrilace síní ^{0,00} , bradykardie <u>Méně časté</u> Arytmie, prodloužení QT intervalu, flutter síní, komorové extrasystoly	<u>Časté</u> Infarkt myokardu (včetně akutního) ^{^,0} , fibrilace síní ^{0,00} , městnavé srdeční selhání ⁰ , tachykardie, srdeční selhání ^{0,00} , ischemie myokardu ⁰
Cévní poruchy	<u>Velmi časté</u> Žilní tromboembolické příhody [^] , především hluboká žilní trombóza a plicní embolie ^{^,0,00} , hypotenze ⁰⁰ <u>Časté</u> Hypertenze, ekchymóza [^]	<u>Velmi časté</u> Žilní tromboembolické příhody [^] , především hluboká žilní trombóza a plicní embolie ^{^,0,00} <u>Časté</u> Vaskulitida, hypotenze ⁰⁰ , hypertenze <u>Méně časté</u> Ischemie, periferní ischemie, trombóza intrakraniálních venózních sinů
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Dušnost ^{0,00} , epistaxe [^] , kašel <u>Časté</u> Dysfonie	<u>Časté</u> Syndrom respirační tísně ⁰ , dušnost ^{0,00} , bolest pleury ⁰⁰ , hypoxie ⁰⁰
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Průjem ^{0,00} , zácpa ⁰ , bolest břicha ⁰⁰ , nauzea, zvracení ⁰⁰ , dyspepsie, sucho v ústech, stomatitida <u>Časté</u> Gastrointestinální krvácení (včetně krvácení z konečníku, hemoroidálního krvácení, peptického vředu s krvácením a krvácení z dásně) ^{^,00} , dysfagie <u>Méně časté</u> Kolitida, zánět slepého střeva	<u>Časté</u> Gastrointestinální hemoragie ^{^,0,00} , obstrukce tenkého střeva ⁰⁰ , průjem ⁰⁰ , zácpa ⁰ , bolest břicha ⁰⁰ , nauzea, zvracení ⁰⁰

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Velmi časté</u> Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy <u>Časté</u> Hepatocelulární poškození[∞], abnormální testy jaterní funkce[∞], hyperbilirubinemie <u>Méně časté</u> Selhání jater[^]	<u>Časté</u> Cholestáza[∞], hepatotoxicita, hepatocelulární poškození[∞], zvýšená hladina alaninaminotransferázy, abnormální testy jaterní funkce[∞] <u>Méně časté</u> Selhání jater[^]
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> Vyrážka[∞], pruritus <u>Časté</u> Kopřivka, hyperhidróza, suchá kůže, kožní hyperpigmentace, ekzém, erytém <u>Méně časté</u> Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky[∞], změny zbarvení kůže, fotosenzitivní reakce	<u>Časté</u> Vyrážka[∞] <u>Méně časté</u> Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky[∞]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> Svalová slabost[∞], svalové spasmy, bolest kostí[∞], bolest a diskomfort svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (včetně bolesti zad^{∞,∞}), bolest končetiny, myalgie, artralgie[∞] <u>Časté</u> Otoky kloubů	<u>Časté</u> Svalová slabost[∞], bolest kostí[∞], bolest a diskomfort svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (včetně bolesti zad^{∞,∞}) <u>Méně časté</u> Otoky kloubů
Poruchy ledvin a močových cest	<u>Velmi časté</u> Renální selhání (včetně akutního)^{∞,∞} <u>Časté</u> Hematurie[^], retence moči, inkontinence moči <u>Méně časté</u> Získaný Fanconiho syndrom	<u>Méně časté</u> Renální tubulární nekróza
Poruchy reprodukčního systému a prsu	<u>Časté</u> Erektální dysfunkce	

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Únava ^{◊,◊◊} , edém (včetně periferního edému), pyrexie ^{◊,◊◊} , astenie, příznaky podobné chřipce (včetně pyrexie, kašle, myalgie, muskuloskeletální bolesti, bolesti hlavy a ztuhlosti) <u>Časté</u> Bolest na hrudi ^{◊,◊◊} , letargie	<u>Velmi časté</u> Únava ^{◊,◊◊} <u>Časté</u> Periferní edém, pyrexie ^{◊,◊◊} , astenie
Vyšetření	<u>Velmi časté</u> Zvýšená hladina krevní alkalické fosfatázy <u>Časté</u> Zvýšená hladina C-reaktivního proteinu	
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<u>Časté</u> Pád, kontuze [^]	

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

[^]Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

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

+ Vztahuje se pouze na závažné nežádoucí účinky léku

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

** Spinocelulární karcinom může být hlášen v klinickém hodnocení u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem léčených lenalidomidem/dexamethasonem v porovnání s kontrolními skupinami

Souhrn pro monoterapii v tabulce

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

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

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Veškeré nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> Bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◊]	<u>Velmi časté</u> Pneumonie [◊] <u>Časté</u> Bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◊] , bronchitida
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Trombocytopenie ^{^,◊} , neutropenie ^{^,◊} , anémie [◊] , leukopenie	<u>Velmi časté</u> Trombocytopenie ^{^,◊} , neutropenie ^{^,◊} , anémie [◊] , leukopenie <u>Časté</u> Febrilní neutropenie ^{^,◊}

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Veškeré nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Endokrinní poruchy	<u>Velmi časté</u> Hypotyreóza	
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> Snížená chuť k jídlu <u>Časté</u> Přetížení železem, pokles tělesné hmotnosti	<u>Časté</u> Hyperglykemie [◊] , snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy		<u>Časté</u> Změněná nálada ^{◊,~}
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> Závratě, bolest hlavy <u>Časté</u> Parestzie	
Srdeční poruchy		<u>Časté</u> Akutní infarkt myokardu ^{^,◊} , fibrilace síní [◊] , srdeční selhání [◊]
Cévní poruchy	<u>Časté</u> Hypertenze, hematom	<u>Časté</u> Žilní tromboembolické příhody, především hluboká žilní trombóza a plicní embolie ^{^,◊}
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Epistaxe [^]	
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Průjem [◊] , bolest břicha (včetně žaludku), nauzea, zvracení, zácpa <u>Časté</u> Pocit sucha v ústech, dyspepsie	<u>Časté</u> Průjem [◊] , zácpa, bolest zubů
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Časté</u> Abnormální testy jaterní funkce	<u>Časté</u> Abnormální testy jaterní funkce
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> Vyrážka, suchá kůže, svědění	<u>Časté</u> Vyrážka, svědění
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> Svalové křeče, bolest svalové a kosterní soustavy (včetně bolesti zad [◊] a bolesti končetin), artralgie, myalgie	<u>Časté</u> Bolest zad [◊]
Poruchy ledvin a močových cest		<u>Časté</u> Renální selhání [◊]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Únava, periferní edém, příznaky podobné chřipce (včetně pyrexie, kaše, faryngitidy, myalgie, muskuloskeletální bolesti, bolesti hlavy)	<u>Časté</u> Pyrexie
Poranění, otravy a procedurální komplikace		<u>Časté</u> Pád

[^]Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

[◊]Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických hodnoceních léčby myelodysplastických syndromů

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

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

Algoritmus použitý pro myelodysplastické syndromy:

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

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

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Veškeré nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> Bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◇] , nazofaryngitida, pneumonie [◇] <u>Časté</u> Sinusitida	<u>Časté</u> Bakteriální, virové a mykotické infekce (včetně oportunních infekcí) [◇] , pneumonie [◇]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Časté</u> Reakce vzplanutí tumoru	<u>Časté</u> Reakce vzplanutí tumoru, spinocelulární karcinom kůže ^{^,◇} , bazocelulární karcinom ^{^,◇}
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Trombocytopenie [^] , neutropenie ^{^,◇} , leukopenie [◇] , anémie [◇] <u>Časté</u> Febrilní neutropenie ^{^,◇}	<u>Velmi časté</u> Trombocytopenie [^] , neutropenie ^{^,◇} , anémie [◇] <u>Časté</u> Febrilní neutropenie ^{^,◇} , leukopenie [◇]
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> Snížená chuť k jídlu, pokles tělesné hmotnosti, hypokalemie <u>Časté</u> Dehydratace [◇]	<u>Časté</u> Dehydratace [◇] , hyponatremie, hypokalcemie
Psychiatrické poruchy	<u>Časté</u> Nespavost	
Poruchy nervového systému	<u>Časté</u> Dysgeuzie, bolest hlavy, periferní neuropatie	<u>Časté</u> Periferní senzorická neuropatie, letargie
Poruchy ucha a labyrintu	<u>Časté</u> Vertigo	
Srdeční poruchy		<u>Časté</u> Infarkt myokardu (včetně akutního) ^{^,◇} , srdeční selhání

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Veškeré nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Cévní poruchy	<u>Časté</u> Hypotenze [◇]	<u>Časté</u> Hluboká žilní trombóza [◇] , plicní embolie ^{^◇} , hypotenze [◇]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Dyspnoe [◇]	<u>Časté</u> Dyspnoe [◇]
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Průjem [◇] , nauzea [◇] , zvracení [◇] , zácpa <u>Časté</u> Bolest břicha [◇]	<u>Časté</u> Průjem [◇] , bolest břicha [◇] , zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> Vyrážka (včetně alergické dermatitidy), svědění <u>Časté</u> Noční pocení, suchá kůže	<u>Časté</u> Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> Svalové křeče, bolest zad <u>Časté</u> Artralgie, bolest končetin, svalová slabost [◇]	<u>Časté</u> Bolest zad, svalová slabost [◇] , artralgie, bolest končetin
Poruchy ledvin a močových cest		<u>Časté</u> Renální selhání [◇]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Únava, astenie [◇] , periferní edém, příznaky podobné chřipce (včetně pyrexie [◇] , kašle) <u>Časté</u> Zimnice	<u>Časté</u> Pyrexie [◇] , astenie [◇] , únava

[^]Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

[◇]Nežádoucí účinky hlášené jako závažné v klinických hodnoceních léčby lymfomu z pláštěvých buněk

Algoritmus použitý pro lymfom z pláštěvých buněk:

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

Souhrn pro kombinovanou terapii FL v tabulce

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

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

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky / Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4 / Frekvence
Infekce a infestace	<u>Velmi časté</u> Infekce horních cest dýchacích <u>Časté</u> Pneumonie [◊] , chřipka, bronchitida, sinusitida, infekce močových cest	<u>Časté</u> Pneumonie [◊] , sepse [◊] , plicní infekce, bronchitida, gastroenteritida, sinusitida, infekce močových cest, celulitida (flegmóna) [◊]
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<u>Velmi časté</u> Vzplanutí tumoru [^] <u>Časté</u> Spinocelulární karcinom kůže ^{◊, ^, +}	<u>Časté</u> Bazocelulární karcinom ^{^, ◊}
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Velmi časté</u> Neutropenie ^{^, ◊} , anémie [◊] , trombocytopenie [^] , leukopenie ^{**} Lymfopenie ^{***}	<u>Velmi časté</u> Neutropenie ^{^, ◊} <u>Časté</u> Anémie [◊] , trombocytopenie [^] , febrilní neutropenie [◊] , pancytopenie, leukopenie ^{**} , lymfopenie ^{***}
Poruchy metabolismu a výživy	<u>Velmi časté</u> Snížená chuť k jídlu, hypokalemie <u>Časté</u> Hypofosfatemie, dehydratace	<u>Časté</u> Dehydratace, hyperkalcemie [◊] , hypokalemie, hypofosfatemie, hyperurikemie
Psychiatrické poruchy	<u>Časté</u> Deprese, insomnie	
Poruchy nervového systému	<u>Velmi časté</u> Bolest hlavy, závratě <u>Časté</u> Periferní senzorická neuropatie, dysgeuzie	<u>Časté</u> Synkopa
Srdeční poruchy	<u>Méně časté</u> Arytmie [◊]	
Cévní poruchy	<u>Časté</u> Hypotenze	<u>Časté</u> Plicní embolie ^{^, ◊} , hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Dušnost [◊] , kašel <u>Časté</u> Bolest orofaryngu, dysfonie	<u>Časté</u> Dušnost [◊]
Gastrointestinální poruchy	<u>Velmi časté</u> Bolest břicha [◊] , průjem, zácpa, nauzea, zvracení, dyspepsie <u>Časté</u> Bolest v nadbřišku, stomatitida, sucho v ústech	<u>Časté</u> Bolest břicha [◊] , průjem, zácpa, stomatitida

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky / Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4 / Frekvence
Poruchy kůže a podkožní tkáně	<u>Velmi časté</u> Vyrážka*, pruritus <u>Časté</u> Suchá kůže, noční pocení, erytém	<u>Časté</u> Vyrážka*, pruritus
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	<u>Velmi časté</u> Svalové spasmy, bolest zad, atalgie <u>Časté</u> Bolest končetin, svalová slabost, muskuloskeletální bolest, myalgie, bolest šije	<u>Časté</u> Svalová slabost, bolest šije
Poruchy ledvin a močových cest		<u>Časté</u> Akutní poškození ledvin [°]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<u>Velmi časté</u> Pyrexie, únava, astenie, periferní edém <u>Časté</u> Malátnost, zimnice	<u>Časté</u> Únava, astenie
Vyšetření	<u>Velmi časté</u> Zvýšená hladina alaninaminotransferázy <u>Časté</u> Pokles tělesné hmotnosti, zvýšená hladina bilirubinu v krvi	

[^]Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

Algoritmus použitý pro folikulární lymfom:

Kontrolované hodnocení fáze 3:

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

Jednoramenné hodnocení FL fáze 3:

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

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

⁺ Vztahuje se pouze na závažné nežádoucí účinky

*Vyrážka zahrnuje preferované termíny vyrážka a makulopapulózní vyrážka

**Leukopenie zahrnuje preferované termíny leukopenie a snížený počet leukocytů

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

Souhrn nežádoucích účinků po uvedení přípravku na trh v tabulce

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

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

Třídy orgánových systémů / Preferovaný termín	Všechny nežádoucí účinky/Frekvence	Nežádoucí účinky stupně 3–4/Frekvence
Infekce a infestace	<u>Není známo</u> Virové infekce, včetně reaktivace viru způsobujícího herpes zoster a viru hepatitidy B	<u>Není známo</u> Virové infekce, včetně reaktivace viru způsobujícího herpes zoster a viru hepatitidy B
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)		<u>Vzácné</u> Syndrom nádorového rozpadu
Poruchy krve a lymfatického systému	<u>Není známo</u> Získaná hemofilie	
Poruchy imunitního systému	<u>Vzácné</u> Anafylaktická reakce^ <u>Není známo</u> Rejekce transplantovaného solidního orgánu	<u>Vzácné</u> Anafylaktická reakce^
Endokrinní poruchy	<u>Časté</u> Hypertyreóza	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<u>Méně časté</u> Plicní hypertenze	<u>Vzácné</u> Plicní hypertenze <u>Není známo</u> Intersticiální pneumonitida
Gastrointestinální poruchy		<u>Není známo</u> Pankreatitida, perforace v gastrointestinálním traktu (zahrnující divertikulární perforaci, perforaci tenkého a tlustého střeva)^
Poruchy jater a žlučových cest	<u>Není známo</u> Akutní selhání jater^, toxická hepatitida^, cytolytická hepatitida^, cholestatická hepatitida^, smíšená cytolytická/cholestatická hepatitida^	<u>Není známo</u> Akutní selhání jater^, toxická hepatitida^
Poruchy kůže a podkožní tkáň		<u>Méně časté</u> Angioedém
		<u>Vzácné</u> Stevensův-Johnsonův syndrom^ Toxická epidermální nekrolýza^
		<u>Není známo</u> Leukocytoklastická vaskulitida, poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky^

^Viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

Popis vybraných nežádoucích účinků

Teratogenita

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

Neutropenie a trombocytopenie

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

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

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

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

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

Trombocytopenie 3. nebo 4. stupně byla pozorována s vyšší četností v ramenu RVd ve srovnání s kontrolním ramenem Rd (17,2 % oproti 9,4 %).

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

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

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

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

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

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

- Mnohočetný myelom: pacienti s alespoň jednou předchozí terapií

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

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

- Pacienti s myelodysplastickými syndromy

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

- Pacienti s lymfomem z plášťových buněk

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

- Pacienti s folikulárním lymfomem

Kombinace lenalidomidu s rituximabem je v populaci s folikulárním lymfomem spojena s vyšším výskytem neutropenie 3. nebo 4. stupně (50,7 % u pacientů léčených lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s 12,2 % u pacientů užívajících placebo/rituximab). Všechny neutropenie 3. nebo 4. stupně byly reverzibilní po přerušení podávání přípravku, snížení dávky a/nebo poskytnutí podpurné péče zahrnující růstové faktory. Navíc byla zřídka pozorována febrilní neutropenie (2,7 % u pacientů léčených lenalidomidem/rituximabem ve srovnání s 0,7 % u pacientů užívajících placebo/rituximab).

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

Žilní tromboembolie

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

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

Infarkt myokardu

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

Hemoragické poruchy

Hemoragické poruchy jsou vyjmenované pod příslušnými následujícími třídami orgánových systémů: poruchy krve a lymfatického systému; poruchy nervového systému (intrakraniální krvácení); respirační, hrudní a mediastinální poruchy (epistaxe); gastrointestinální poruchy (krvácení dásní,

hemoroidální krvácení, krvácení z konečníku); poruchy ledvin a močových cest (hematurie); poranění, otravy a procedurální komplikace (kontuze), a cévní poruchy (ekchymóza).

Alergické reakce a závažné kožní reakce

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

Další primární malignity

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

Akutní myeloidní leukemie

- Mnohočetný myelom

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

- Myelodysplastické syndromy

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

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

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

Porucha funkce jater

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

Rhabdomyolýza

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

Porucha štítné žlázy

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

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

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

2. stupně a byla hodnocena jako související s léčbou. Většina případů se vyskytla v 1. cyklu. Ve studii MCL-001 nebyl hlášen žádný výskyt TLS (viz bod 4.4).

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

Gastrointestinální poruchy

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná imunosupresiva. ATC kód: L04AX04

Mechanismus účinku

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

Konkrétně lenalidomid inhibuje proliferaci a zvyšuje apoptózu některých hematopoetických nádorových buněk (včetně plazmatických nádorových buněk MM, nádorových buněk folikulárního lymfomu a buněk s delecí na chromozomu 5), zvyšuje imunitu zprostředkovanou T buňkami a NK (*Natural Killer*) buňkami a zvyšuje počet NK, T a NK T buněk. U myelodysplastických syndromů s delecí (5q) lenalidomid selektivně inhibuje abnormální klonu zvýšením apoptózy buněk s delecí (5q).

Kombinace lenalidomidu a rituximabu zvyšuje u buněk folikulárního lymfomu buněčnou cytotoxicitu závislou na protilátkách (*antibody dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) a přímou apoptózu nádoru.

Mechanismus účinku lenalidomidu také zahrnuje další účinky, např. antiangiogenní a proerythropoetické vlastnosti. Lenalidomid inhibuje angiogenezi blokováním migrace a adheze endotelových buněk a vytvářením vlásečnic, zvyšuje produkci fetálního hemoglobinu CD34+ hematopoetickými kmenovými buňkami a inhibuje produkci prozánětlivých cytokinů (např. TNF- α a IL-6) monocyty.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu byla vyhodnocena v šesti studiích fáze 3 u nově diagnostikovaných mnohočetných myelomů, ve dvou studiích fáze 3 u relabovaného refrakterního mnohočetného myelomu, jedné studii fáze 3 a jedné studii fáze 2 u myelodysplastických syndromů a jedné studii fáze 2 u lymfomu z plášťových buněk a jedné studii fáze 3 a jedné studii fáze 3b u iNHL, jak je popsáno níže.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom

- Udržovací léčba lenalidomidem u pacientů, kteří podstoupili ASCT

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

CALGB 100104

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

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

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

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

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

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

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

Tabulka 7: Souhrn údajů celkové účinnosti

	Lenalidomid (n = 231)	Placebo (n = 229)
PFS posouzené zkoušejícím		
Medián ^a PFS času, měsíce (95 % CI) ^b	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [95 % CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,48; 0,76); < 0,001	
PFS2^e		
Medián ^a PFS2 času, měsíce (95 % CI) ^b	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [95 % CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,48; 0,78); < 0,001	
Celkové přežití		
Medián ^a času OS, měsíce (95 % CI) ^b	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
Četnost přežití po 8 letech, % (SE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [95 % CI] ^c ; p-hodnota ^d	0,61 (0,46; 0,81); < 0,001	
Následné sledování		
Medián ^f (min, max), měsíce: všichni přeživší pacienti	81,9 (0,0; 119,8)	81,0 (4,1; 119,5)

CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizika; max = maximum; min = minimum; NE = nestanovitelné; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresce;

^a Medián je založený na Kaplan-Meierově odhadu.

^b 95 % CI okolo mediánu.

^c Založený na Coxově modelu proporcionálních rizik porovnávajícím funkce rizik spojených s indikovanými léčebnými rameny.

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

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

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

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

IFM 2005-02

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

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

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

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

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

Aktualizovaná hodnota PFS s použitím uzavírky 1. února 2016 (96,7 měsíců následného sledování) nadále ukazuje výhodu PFS: HR = 0,57 (95 % CI 0,47; 0,68; p < 0,001). Medián celkového PFS byl

44,4 měsíců (39,6; 52,0) ve skupině užívající lenalidomid versus 23,8 měsíců (95 % CI 21,2; 27,3) ve skupině užívající placebo. Pro PFS2 byla pozorovaná hodnota HR 0,80 (95 % CI 0,66; 0,98; $p = 0,026$) pro lenalidomid versus placebo. Medián celkového PFS2 byl 69,9 měsíců (95 % CI 58,1; 80,0) ve skupině užívající lenalidomid versus 58,4 měsíců (95 % CI 51,1; 65,0) ve skupině užívající placebo. Pro OS byla pozorovaná hodnota HR 0,90 (95 % CI 0,72; 1,13; $p = 0,355$) pro lenalidomid versus placebo. Medián celkového času přežití byl 105,9 měsíců (95 % CI 88,8; NE) ve skupině užívající lenalidomid versus 88,1 měsíců (95 % CI 80,7; 108,4) ve skupině užívající placebo.

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

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

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

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

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

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

Tabulka 8. Souhrn údajů celkové účinnosti

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

	Iniciální léčba	
	RVd (3týdenní cykly x 8) (n = 263)	Rd (4týdenní cykly x 6) (n = 260)
Odpověď – n (%)		
Celková odpověď: CR, VGPR nebo PR	199 (75,7)	170 (65,4)
≥ VGPR	153 (58,2)	83 (31,9)
Následné sledování (měsíce)		
Medián ^f (min, max): všichni pacienti	61,6 (0,2; 99,4)	59,4 (0,4; 99,1)

CI = interval spolehlivosti; HR = poměr rizik; max = maximum; min = minimum; NE = nestanovitelné; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu.

^a Medián je založený na Kaplanově-Meierově odhadu.

^b Dvoustranný 95 % CI okolo mediánu doby.

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

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

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

Datum uzávěrky údajů: 1. prosince 2016

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

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

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

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

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

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

Tabulka 9. Souhrn údajů celkové účinnosti

	RD (n = 535)	Rd18 (n = 541)	MPT (n = 547)
PFS (měsíce) posouzené zkoušejícím			
Medián ^a PFS času, měsíce (95 % CI) ^b	26,0 (20,7; 29,7)	21,0 (19,7; 22,4)	21,9 (19,8; 23,9)
Poměr rizika [95 % CI] ^c , p- hodnota ^d			
Rd vs MPT	0,69 (0,59; 0,80); <0,001		
Rd vs Rd18	0,71 (0,61; 0,83); <0,001		
Rd18 vs MPT	0,99 (0,86; 1,14); 0,866		
PFS2^e (měsíce)			
Medián ^a PFS2 času, měsíce (95 % CI) ^b	42,9 (38,1; 47,4)	40,0 (36,2; 44,2)	35,0 (30,4; 37,8)
HR [95 % CI] ^c ; 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 přežití (měsíce)			
Medián ^a času OS –měsíce (95 % CI) ^b	58,9 (56,0; NE)	56,7 (50,1; NE)	48,5 (44,2; 52,0)
Poměr rizika [95 % CI] ^c , p- hodnota ^d			
Rd vs MPT	0,75 (0,62; 0,90); 0,002		
Rd vs Rd18	0,91 (0,75; 1,09); 0,305		
Rd18 vs MPT	0,83 (0,69; 0,99); 0,034		
Následné (měsíce)			
Medián ^f (min, max): všichni pacienti	40,8 (0,0; 65,9)	40,1 (0,4; 65,7)	38,7 (0,0; 64,2)
Myelomová odpověď^g n (%)			
CR	81 (15,1)	77 (14,2)	51 (9,3)
VGPR	152 (28,4)	154 (28,5)	103 (18,8)
PR	169 (31,6)	166 (30,7)	187 (34,2)
Celková odpověď ^f : CR, VGPR, or PR	402 (75,1)	397 (73,4)	341 (62,3)
Trvání odpovědi (měsíce)^h			
Medián ^a (95 % CI) ^b	35,0 (27,9; 43,4)	22,1 (20,3; 24,0)	22,3 (20,2; 24,9)

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

^a Medián je založený na Kaplan-Meierově odhadu.

^b 95 % CI okolo mediánu.

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

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

^e Explorativní cílový parametr (PFS2)

^f Medián je jednorozměrná statistika bez cenzurované úpravy.

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

^h Uzavírka údajů 24. května 2013

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

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

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

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

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

Tabulka 10. Souhrn údajů celkové účinnosti

	MPR+R (n = 152)	MPR+p (n = 153)	MPp +p (n = 154)
PFS (měsíce) posouzené zkoušejícím			
Medián ^a PFS času, měsíce(95 % CI)	27,4 (21,3; 35,0)	14,3 (13,2; 15,7)	13,1 (12,0; 14,8)
Poměr rizika [95 % CI]; p-hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,37 (0,27; 0,50); <0,001		
MPR+R vs MPR+p	0,47 (0,35; 0,65); <0,001		
MPR+p vs MPp +p	0,78 (0,60; 1,01); 0,059		
PFS2 (měsíce)[□]			
Medián ^a PFS2 času, měsíce (95 % CI)	39,7 (29,2; 48,4)	27,8 (23,1; 33,1)	28,8 (24,3; 33,8)
Poměr rizika [95 % CI]; p- hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,70 (0,54; 0,92); 0,009		
MPR+R vs MPR+p	0,77 (0,59; 1,02); 0,065		
MPR+p vs MPp +p	0,92 (0,71; 1,19); 0,051		
Celkové přežití (měsíce)			
Medián ^a OS času, měsíce (95 % CI)	55,9 (49,1; 67,5)	51,9 (43,1; 60,6)	53,9 (47,3; 64,2)
Poměr rizika [95 % CI]; p- hodnota			
MPR+R vs MPp+p	0,95 (0,70; 1,29); 0,736		
MPR+R vs MPR+p	0,88 (0,65; 1,20); 0,43		
MPR+p vs MPp +p	1,07 (0,79; 1,45); 0,67		
Sledování (měsíce)			
Medián (min, max): všichni pacienti	48,4 (0,8; 73,8)	46,3 (0,5; 71,9)	50,4 (0,5; 73,3)
Myelomová odpověď - posouzená zkoušejícím n (%)			
CR	30 (19,7)	17 (11,1)	9 (5,8)
PR	90 (59,2)	99 (64,7)	75 (48,7)
Stabilní onemocnění (SD)	24 (15,8)	31 (20,3)	63 (40,9)
Nevyhodnotitelná odpověď (NE)	8 (5,3)	4 (2,6)	7 (4,5)

	MPR+R (n = 152)	MPR+p (n = 153)	MPp +p (n = 154)
Trvání odpovědi posouzené zkoušejícím (CR+PR) (měsíce)			
Medián ^a (95 % CI)	26,5 (19,4; 35,8)	12,4 (11,2; 13,9)	12,0 (9,4; 14,5)

CI = interval spolehlivosti; CR = úplná odpověď; HR = poměr rizika; M = melfalan; NE = neodhadnutelné; OS = celkové přežití; p = placebo; P = prednison;

PD = pokročilé onemocnění; PR = částečná odpověď; R = lenalidomid; SD = stabilní onemocnění, VGPR = velmi dobrá částečná odpověď.

^a Medián je založen na Kaplan-Meierově odhadu

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

Podpůrné studie nově diagnostikovaného mnohočetného myelomu

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

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

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

Mnohočetný myelom s alespoň jednou předchozí terapií

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

V obou studiích užívali pacienti ve skupině lenalidomid/dexamethason (len/dex) 25 mg lenalidomidu perorálně jednou denně 1. - 21. den a odpovídající placebové tobolky jednou denně 22. - 28. den každého 28denního cyklu. Pacienti ve skupině placebo/dexamethason (placebo/dex) užívali 1 tobolku placeba 1. - 28. den každého 28denního cyklu. Pacienti v obou léčebných skupinách užívali perorálně 40 mg dexamethasonu jednou denně 1. - 4., 9. - 12. a 17. - 20. den každého 28denního cyklu po první 4 cykly terapie. Dávka dexamethasonu byla po uplynutí 4 cyklů snížena na 40 mg jednou denně 1. - 4. den každého 28denního cyklu. V obou studiích léčba pokračovala až do progresu nemoci. V obou studiích byly povoleny úpravy dávek na základě klinických a laboratorních nálezů.

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

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

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

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

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

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

Cílový parametr	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	
Doba do výskytu			HR [95 % interval spolehlivosti] Hodnota p^a
Doba do progresse Medián [95 % interval spolehlivosti], týdny	60,1 [44,3; 73,1]	20,1 [17,7; 20,3]	0,350 [0,287; 0,426], p < 0,001
Přežití bez progresse Medián [95 % interval spolehlivosti], týdny	48,1 [36,4; 62,1]	20,0 [16,1; 20,1]	0,393 [0,326; 0,473], p < 0,001
Celkové přežití Medián [95 % interval spolehlivosti], týdny Četnost celkového přežití po 1 roce	164,3 [145,1; 192,6] 82 %	136,4 [113,1; 161,7] 75 %	0,833 [0,687; 1,009], p = 0,045
Četnost odpovědí			Pravděpodobnost [95 % interval spolehlivosti], p-hodnota b
Celková odpověď [n, %] Kompletní odpověď [n, %]	212 (60,1) 58 (16,4)	75 (21,4) 11 (3,1)	5,53 [3,97; 7,71], p < 0,001 6,08 [3,13; 11,80], p < 0,001

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

b: Dvoustranný chí-kvadrát test s korekcí kontinuity.

Myelodysplastické syndromy

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

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

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

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

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

	MDS-004 n = 205			MDS-003 n = 148
	10 mg† n = 69	5 mg†† n = 69	Placebo* n = 67	10 mg n = 148
Nezávislost na transfuzi (≥ 182 dní) #	38 (55,1 %)	24 (34,8 %)	4 (6,0 %)	86 (58,1 %)
Nezávislost na transfuzi (≥ 56 dní) #	42 (60,9 %)	33 (47,8 %)	5 (7,5 %)	97 (65,5 %)
Střední čas do nezávislosti na transfuzi (týdny)	4,6	4,1	0,3	4,1
Střední doba trvání nezávislosti na transfuzi (týdny)	N [∞]	N	N	114,4
Střední zvýšení hemoglobinu, g/dl	6,4	5,3	2,6	5,6

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

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

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

Spojené se zvýšením hemoglobinu o ≥ 1 g/dl.

∞ Nedosaženo (tzn. střední hodnota nebyla dosažena).

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

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

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

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

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

Lymfom z plášťových buněk

Účinnost a bezpečnost lenalidomidu byla hodnocena u pacientů s lymfomem z plášťových buněk v multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 2 oproti monoterapii lékem zvoleným zadavatelem u pacientů, kteří byli refrakterní k poslednímu režimu nebo relabovali jednou až třikrát (studie MCL-002).

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří byli ve věku minimálně 18 let, s histologicky potvrzeným lymfomem z plášťových buněk a na CT patrným onemocněním. Pacienti museli podstoupit předchozí adekvátní léčbu nejméně jednou kombinací chemoterapeutického režimu. V době zařazení do studie také museli být pacienti nezpůsobilí k intenzivní chemoterapii a/nebo transplantaci. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 do ramene léčeného lenalidomidem nebo do kontrolního ramene. Léčba zvolená zadavatelem byla vybrána před randomizací a sestávala buď z monoterapie chlorambucilem, cytarabinem, rituximabem, fludarabinem nebo gemcitabinem.

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

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii MCL-002 bylo přežití bez progrese (PFS).

Výsledky účinnosti pro populaci „intent-to-treat“ (ITT) byly hodnoceny nezávislou revizní komisí (independent review committee – IRC), a jsou uvedeny v následující tabulce 13.

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

	Lenalidomidové rameno	Kontrolní rameno n = 84
PFS		
PFS, medián^a [95 % CI]^b (týdny)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
Sekvenční HR [95 % CI]^c	0,61 [0,44; 0,84]	
Sekvenční log-rank test, p-hodnota^c	0,004	

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

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

^a Medián je založen na Kaplan-Meierově odhadu.

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

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

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

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

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

Folikulární lymfom

AUGMENT - CC-5013-NHL-007

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

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

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

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

Primárním cílem studie bylo porovnat účinnost lenalidomidu v kombinaci s rituximabem a s rituximabem a placebem u pacientů s relabujícím/refrakterním FL stupně 1, 2 nebo 3a nebo MZL. Stanovení účinnosti bylo založeno na PFS jako primárním cílovém parametru hodnoceného IRC za

použití kritérií Mezinárodní pracovní skupiny (*International Working Group*, IWG) z roku 2007, ale bez pozitronové emisní tomografie (*positron emission tomography*, PET).

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

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

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

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

^a Medián je založen na Kaplan-Meierově odhadu.

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

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

^d Sekundární a explorativní cílové parametry nejsou α -kontrolovány

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

^f Exaktní interval spolehlivosti pro binomickou distribuci.

Folikulární lymfom u pacientů refrakterních k rituximabu

MAGNIFY - CC-5013-NHL-008

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

refrakterní k rituximabu (žádná odpověď nebo relaps během 6 měsíců po léčbě rituximabem nebo dvojíte refrakterní k rituximabu a chemoterapii).

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

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

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

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

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

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

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

^c Statistické údaje jsou získány na základě Kaplanovy-Meierovy metody. 95 % CI je založené na vzorci dle Greenwooda.

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

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila lenalidomidu specifickou výjimku, která se vztahuje na všechny podskupiny pediatrické populace v případech nádorových onemocnění zralých B buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

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

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

Distribuce

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

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

Biotransformace a eliminace

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

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

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

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

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

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

Starší osoby

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Analýzy farmakokinetiky populací zahrnovaly pacienty s lehkou poruchou funkce jater ($n = 16$, celkový bilirubin > 1 až $\leq 1,5 \times$ horní hranice normálu nebo AST $>$ horní hranice normálu) a naznačují, že lehká porucha funkce jater neovlivňuje clearance lenalidomidu (expozici v plazmě). Nejsou dostupné žádné údaje týkající se pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater.

Další vnitřní faktory

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

Lenalidomid má potenciál akutně toxických účinků; minimální letální dávky po perorálním podání u hlodavců byly $> 2\,000$ mg/kg/den. Opakované perorální podání 75, 150 a 300 mg/kg/den potkanům po

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

Studie mutagenity *in vitro* (bakteriální mutace, lidské lymfocyty, lymfom u myší, transformace embryonálních buněk syrského křečka) a *in vivo* (mikronukleus u potkanů) neodhalily žádné účinky na úrovni genu ani chromozomu související s lékem. Studie kancerogenity nebyly realizovány.

Studie vývojové toxicity byly předtím prováděny u králíků. V těchto studiích byly králíkům perorálně podávány dávky 3, 10 a 20 mg/kg/den. Nepřítomnost středního plicního laloku byla pozorována při dávce 10 a 20 mg/kg/den s četností závislou na dávce. Dislokace ledvin byla pozorována při dávce 20 mg/kg/den. Přestože byly tyto účinky zjištěny při koncentracích toxických pro matku, účinek mohl být i přímý. Odchylky ve stavbě kostry a měkkých tkání plodu byly při dávkách 10 a 20 mg/kg/den zjištěny také.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Předbobtnalý kukuřičný škrob
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelosy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
natrium-stearyl-fumarát

Tobolka

Lenalidomide Mylan 2,5 mg tvrdé tobolek a Lenalidomide Mylan 20 mg tvrdé tobolek

žlutý oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
želatina
indigokarmín (E 132)

Lenalidomide Mylan 7,5 mg tvrdé tobolek

žlutý oxid železitý (E 172)
černý oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
želatina

Lenalidomide Mylan 10 mg tvrdé tobolek

žlutý oxid železitý (E 172)
černý oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
indigokoarmín (E 132)
želatina

Lenalidomide Mylan 5 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 15 mg tvrdé tobolky a Lenalidomide Mylan 25 mg tvrdé tobolky
oxid titaničitý (E 171)
želatina

Potiskový inkoust

šelak
propylenglykol (E 1520)

Lenalidomide Mylan 2,5 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 5 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 7,5 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 10 mg tvrdé tobolky a Lenalidomide Mylan 25 mg tvrdé tobolky
černý oxid železitý (E 172)
hydroxid draselný

Lenalidomide Mylan 15 mg tvrdé tobolky a Lenalidomide Mylan 20 mg tvrdé tobolky
červený oxid železitý (E 172)
simetikon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lenalidomide Mylan 2,5 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 7,5 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 10 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 20 mg tvrdé tobolky a Lenalidomide Mylan 25 mg tvrdé tobolky

Blistrová balení z PVC/PCTFE/Al fólie obsahující 7 tvrdých tobolek.

Lenalidomide Mylan 2,5 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 5 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 7,5 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 10 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 15 mg tvrdé tobolky, Lenalidomide Mylan 20 mg tvrdé tobolky a Lenalidomide Mylan 25 mg tvrdé tobolky

Perforovaná jednodávková blistrová balení z PVC/PCTFE/Al fólie obsahující 7 × 1 tvrdých tobolek.

Blistrová balení z PVC/PCTFE/Al fólie obsahující 21 tvrdých tobolek.

Perforovaná jednodávková blistrová balení z PVC/PCTFE/Al fólie obsahující 21 × 1 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky se nesmí otvírat ani drtit. Pokud se prášek lenalidomidu dostane do kontaktu s pokožkou, je nutné pokožku okamžitě a důkladně umýt mýdlem a vodou. Pokud se lenalidomid dostane do kontaktu se sliznicemi, je nutné postižená místa důkladně opláchnout vodou.

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

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být vrácen do lékárny kvůli bezpečné likvidaci v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/20/1490/001
EU/1/20/1490/002
EU/1/20/1490/003
EU/1/20/1490/004
EU/1/20/1490/005
EU/1/20/1490/006
EU/1/20/1490/007
EU/1/20/1490/008
EU/1/20/1490/009
EU/1/20/1490/010
EU/1/20/1490/011
EU/1/20/1490/012
EU/1/20/1490/013
EU/1/20/1490/014
EU/1/20/1490/015
EU/1/20/1490/016
EU/1/20/1490/017
EU/1/20/1490/018
EU/1/20/1490/019
EU/1/20/1490/020
EU/1/20/1490/021
EU/1/20/1490/022
EU/1/20/1490/023
EU/1/20/1490/024
EU/1/20/1490/025
EU/1/20/1490/026

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. Prosince 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

McDermott Laboratories Ltd trading as Gerard Laboratories, Irsko
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange State, Dublin 13, Irsko

Mylan Hungary Kft, Hungary
Mylan utca 1, Komárom 2900, Maďarsko

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

1. Držitel rozhodnutí o registraci si musí nechat schválit konkrétní body systému kontrolovaného přístupu národní lékovou agenturou a musí takový systém celonárodně implementovat, aby zajistil že:
 - Před předepisováním (a pokud je to relevantní, po domluvě s národní lékovou agenturou, před výdejem) bude všem zdravotnickým pracovníkům, kteří budou předepisovat

- (a vydávat) přípravek Lenalidomide Mylan, poskytnut edukační balíček pro zdravotnické pracovníky obsahující:
- Edukační brožuru pro zdravotnické pracovníky
 - Edukační brožury pro pacienty
 - Kartu pacienta
 - Formuláře obeznámení s riziky
 - Informaci o tom, kde lze nalézt nejnovější souhrn údajů o přípravku (SmPC).
2. Držitel rozhodnutí o registraci musí implementovat program prevence početí (PPP) v každém členském státě. Podrobnosti PPP musí být odsouhlaseny národní lékovou agenturou v každém členském státě a zavedeny před uvedením léčivého přípravku na trh.
3. Držitel rozhodnutí o registraci se se na konečném znění textu Informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky a edukačního balíčku pro zdravotnické pracovníky dohodne s národní lékovou agenturou v každém členském státě před uvedením léčivého přípravku na trh a zajistí, že materiály budou obsahovat klíčové prvky popsané níže.
4. Držitel rozhodnutí o registraci se dohodne na zavedení systému kontrolovaného přístupu v každém členském státě.

Klíčové prvky které budou zahrnuty

Edukační balíček pro zdravotnické pracovníky

Edukační balíček pro zdravotnické pracovníky bude obsahovat následující prvky:

Edukační brožura pro zdravotnické pracovníky

- Stručná informace o lenalidomidu
- Maximální délka předepsání léčby
 - 4 týdny u žen, které mohou otěhotnět
 - 12 týdnů u mužů a u žen, které nemohou otěhotnět
- Nutnost vyhnout se expozici plodu z důvodu teratogenních účinků lenalidomidu u zvířat a očekávaných teratogenních účinků lenalidomidu u člověka
- Pokyny pro zdravotnické pracovníky a ošetřující personál týkající se manipulace s blistrem nebo tobolkou přípravku Lenalidomide Mylan
- Povinnosti zdravotnických pracovníků, kteří hodlají předepisovat nebo vydávat přípravek Lenalidomide Mylan
 - Nutnost poskytnout pacientům úplné informace a poradenství
 - Pacient musí být způsobilý dodržovat požadavky pro bezpečné používání přípravku Lenalidomide Mylan
 - Povinnost poskytnout pacientům příslušnou edukační brožuru pro pacienty, kartu pacienta a/nebo obdobný nástroj
- Poradenství související s bezpečností týkající se všech pacientů
 - Popis rizika reakce vzplanutí tumoru u pacientů s MCL a FL
 - Popis rizika progresu do AML u pacientů s MDS včetně četnosti výskytu v klinických studiích
 - Popis rizika SPM
 - Národně specifické požadavky pro výdej předepsaného lenalidomidu
 - Informace o tom, že veškeré nepoužité tobolky mají být po skončení léčby navraceny do lékárny
 - Informace o tom, že během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu alespoň 7 dní od ukončení léčby přípravkem Lenalidomide Mylan nesmí pacient darovat krev
- Popis PPP a kategorizace pacientů na základě pohlaví a možnosti otěhotnění
 - Algoritmus pro implementaci PPP
 - Definice ženy, která může otěhotnět, a postup předepisujícího lékaře v případě, že si touto možností není jistý
- Poradenství týkající se bezpečnosti pro ženy, které mohou otěhotnět
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Popis PPP

- Nutnost účinné antikoncepce (i u žen s amenoreou) včetně definice účinné antikoncepce
- V případě nutnosti změnit nebo vysadit její dosavadní metodu antikoncepce má žena informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá lenalidomid
 - Lékaře, který jí předepisuje lenalidomid, že změnila nebo přestala užívat svou dosavadní metodu antikoncepce.
- Režim těhotenských testů
 - Informace o vhodných testech
 - Před začátkem léčby
 - Během léčby na základě metody antikoncepce
 - Po ukončení léčby
- Nutnost okamžitého ukončení užívání přípravku Lenalidomide Mylan při podezření na těhotenství
- Nutnost okamžitě informovat ošetřujícího lékaře při podezření na těhotenství
- Poradenství týkající se bezpečnosti pro muže
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Nutnost používat kondom, jestliže je sexuální partnerka pacienta těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případech, kdy muž podstoupil vazektomii)
 - Během léčby přípravkem Lenalidomide Mylan
 - Alespoň 7 dní po poslední dávce.
 - Informaci o tom, že nesmí darovat sperma ani spermie během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomide Mylan
 - Informaci o tom, že pokud partnerka muže otěhotní během období, kdy muž užívá přípravek Lenalidomide Mylan, nebo krátce poté, co užívání přípravku Lenalidomide Mylan ukončil, musí muž okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře
- Pokyny pro případ těhotenství
 - Instrukce k okamžitému ukončení užívání přípravku Lenalidomide Mylan bylo u pacientek s podezřením na těhotenství okamžitě ukončeno
 - Nutnost odeslat pacientku k lékaři se specializací nebo zkušenostmi v oboru teratologie a s diagnostikou vrozených vad, který provede odborné vyšetření a poskytne potřebné poradenství
 - Místní kontaktní údaje pro okamžité hlášení jakéhokoli podezření na těhotenství
- Místní kontaktní údaje pro hlášení nežádoucích účinků

Edukační brožury pro pacienty

Edukační brožury pro pacienty mají zahrnout 3 typy dokumentů:

- Brožura pro ženy, které mohou otěhotnět, a jejich partnery
- Brožura pro ženy, které nemohou otěhotnět
- Brožura pro muže

Všechny edukační brožury pro pacienty musí obsahovat následující prvky:

- Informaci o tom, že lenalidomid je teratogenní u zvířat a že se očekávají teratogenní účinky u člověka
- Popis karty pacienta a informace o její nezbytnosti
- Pokyny pro zacházení s přípravkem Lenalidomide Mylan pro pacienty, ošetřující personál a rodinné příslušníky
- Národně nebo jinak platná specifická opatření pro výdej předepsaného přípravku Lenalidomide Mylan
- Informaci o tom, že pacient nesmí dávat přípravek Lenalidomide Mylan jakékoli jiné osobě
- Informaci o tom, že pacient nesmí darovat krev během léčby (včetně období přerušování léčby) a alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomide Mylan
- Informaci o tom, že pacient musí informovat svého lékaře o jakýchkoli nežádoucích účincích
- Informaci o tom, že veškeré nepoužité tobolky mají být po ukončení léčby vráceny do lékárny

Následující informace mají být poskytnuty v příslušné brožuře:

Brožura pro pacientky, které mohou otěhotnět

- Nutnost vyhnout se expozici plodu
- Popis PPP
- Nutnost užívat účinnou antikoncepci včetně její definice
- V případě nutnosti změnit nebo vysadit její dosavadní metodu antikoncepce má žena informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá lenalidomid
 - Lékaře, který jí předepisuje lenalidomid, že změnila nebo přestala užívat svou dosavadní metodu antikoncepce.
- Režim těhotenských testů
 - Před zahájením léčby
 - Během léčby (včetně období přerušování léčby) alespoň každé 4 týdny, kromě potvrzených případů sterilizace odstraněním nebo podvazem vejcovodů
 - Po ukončení léčby
- Nutnost okamžitého ukončení užívání přípravku Lenalidomide Mylan při podezření na těhotenství
- Nutnost okamžitě informovat ošetřujícího lékaře při podezření na těhotenství

Brožura pro mužské pacienty

- Nutnost vyhnout se expozici plodu
- Nutnost používat kondom, jestliže je sexuální partnerka pacienta těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i v případech, kdy muž podstoupil vazektomii)
 - Během léčby přípravkem Lenalidomide Mylan (včetně období přerušování léčby)
 - Po dobu alespoň 7 dní po poslední dávce
- Informaci o tom, že pokud partnerka muže otěhotní, má muž okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře
- Informaci o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušování léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomide Mylan darovat sperma ani spermie

Karta pacienta nebo obdobný nástroj

Karta pacienta bude obsahovat následující prvky:

- Potvrzení, že bylo poskytnuto adekvátní poradenství
- Možnost označit, že pacientka může otěhotnět
- Zaškrťovací rámeček (nebo podobný systém), který lékař zaškrtně, čímž potvrdí, že pacientka používá účinnou antikoncepci, jedná-li se o ženu, která může otěhotnět
- Data těhotenských testů a jejich výsledky

Formuláře obeznámení s riziky

Mají existovat 3 typy dokumentů obeznámení s riziky:

- Pro ženy, které mohou otěhotnět
- Pro ženy, které nemohou otěhotnět
- Pro mužské pacienty

Všechny formuláře obeznámení s riziky mají obsahovat následující prvky:

- varování o tom, že přípravek je teratogenní
- poskytnutí adekvátního poradenství pacientům před zahájením léčby
- potvrzení o tom, že pacient rozumí riziku užívání lenalidomidu a opatření PPP
- datum, kdy bylo poskytnuto poradenství
- údaje o pacientovi, podpis a datum
- jméno předepisujícího lékaře, podpis a datum
- cíl tohoto dokumentu, tj. tak, jak uvedeno v PPP: „Cílem formuláře obeznámení s riziky je chránit pacienty, případně plody, tím, že pacienti budou plně informováni a vědomi si rizika teratogenity a dalších nežádoucích účinků spojených s užíváním lenalidomidu. Tento formulář

nepředstavuje smlouvu a nezprošťuje nikoho povinností týkající se bezpečného používání přípravku a prevence expozice plodu.“

Formuláře obeznámení s riziky pro pacientky, které mohou otěhotnět, mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientkou následující:
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Je-li těhotná nebo plánuje-li těhotenství, nesmí lenalidomid užívat
 - Pacientka chápe, že je nutné vyhnout se užívání lenalidomidu během těhotenství a že je nutné nepřetržitě dodržovat effective antikoncepční opatření alespoň 4 týdny před začátkem léčby, během celého období léčby a alespoň 4 týdny po ukončení léčby.
 - Pacientka chápe, že pokud potřebuje změnit svou dosavadní metodu antikoncepce nebo ji vysadit, musí informovat:
 - Lékaře, který jí antikoncepci předepisuje, že užívá Lenalidomide Mylan
 - Lékaře, který jí předepisuje Lenalidomide Mylan, že přestala užívat nebo změnila svou dosavadní metodu antikoncepce.
 - Je si vědoma nutnosti těhotenských testů, tj. před léčbou, alespoň každé 4 týdny během léčby a po léčbě
 - Je si vědoma nutnosti okamžitého ukončení léčby přípravkem Lenalidomide Mylan při podezření na těhotenství
 - Je si vědoma nutnosti okamžitého kontaktování lékaře při podezření na těhotenství
 - Informaci o tom, že přípravek nesmí dávat jakékoli jiné osobě
 - Informaci o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomide Mylan darovat krev
 - Informaci o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

Formuláře obeznámení s riziky pro pacientky, které nemohou otěhotnět, mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientkou následující:
 - Informaci o tom, že přípravek nesmí dávat jakékoli jiné osobě
 - Informaci o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomide Mylan darovat krev
 - Informaci o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

Formuláře obeznámení s riziky pro mužské pacienty mají navíc obsahovat:

- Potvrzení o tom, že lékař projednal s pacientem následující:
 - Nutnost vyhnout se expozici plodu
 - Lenalidomid se nachází ve spermatu a je nezbytné používat kondom, pokud je jeho sexuální partnerka těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinnou antikoncepci (i když muž podstoupil vazektomii)
 - Pokud jeho partnerka otěhotní, musí okamžitě informovat svého ošetřujícího lékaře a musí vždy používat kondom
 - Informaci o tom, že přípravek nesmí dávat jakékoli jiné osobě
 - Informaci o tom, že nesmí během léčby (včetně období přerušení léčby) a po dobu alespoň 7 dní po ukončení léčby přípravkem Lenalidomide Mylan darovat krev nebo sperma
 - Informaci o tom, že má po ukončení léčby vrátit nepoužité tobolky do lékárny

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg tvrdé tobolky
lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 2,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

7 tvrdých tobolek

7 x 1 tvrdá tobolka

21 tvrdých tobolek

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.
Musíte dodržovat podmínky Programu prevence početí pro přípravek Lenalidomide Mylan.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1490/001 7 tobolek
EU/1/20/1490/002 21 tobolek
EU/1/20/1490/003 21 x 1 tobolek (jednodávkový)
EU/1/20/1490/019 7 x 1 tobolek (jednodávkový)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

lenalidomide mylan 2,5 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomide Mylan 2,5 mg tobolky
lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomide Mylan 5 mg tvrdé tobolky
lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

7 x 1 tvrdá tobolka
21 tvrdých tobolek
21 × 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.
Musíte dodržovat podmínky Programu prevence početí pro přípravek Lenalidomide Mylan.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1490/004 21 tobolek
EU/1/20/1490/005 21 x 1 tobolka (jednodávkový)
EU/1/20/1490/020 7 x 1 tobolka (jednodávkový)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

lenalidomide mylan 5 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomide Mylan 5 mg tobolky
lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomide Mylan 7,5 mg tvrdé tobolky
lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 7,5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

7 tvrdých tobolek
7 × 1 tvrdá tobolka
21 tvrdých tobolek
21 × 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.
Musíte dodržovat podmínky Programu prevence početí pro přípravek Lenalidomide Mylan.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1490/006 7 tobolek
EU/1/20/1490/007 21 tobolek
EU/1/20/1490/008 21 x 1 tobolka (jednodávkový)
EU/1/20/1490/021 7 x 1 tobolka (jednodávkový)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

lenalidomide mylan 7,5 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomide Mylan 7,5 mg tobolky
lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomide Mylan 10 mg tvrdé tobolky
lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 10 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

7 tvrdých tobolek

7 x 1 tvrdá tobolka

21 tvrdých tobolek

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.

Musíte dodržovat podmínky Programu prevence početí pro přípravek Lenalidomide Mylan.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1490/009 21 tobolek
EU/1/20/1490/010 21 x 1 tobolka (jednodávkový)
EU/1/20/1490/022 7 tobolek
EU/1/20/1490/023 7 x 1 tobolka (jednodávkový)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

lenalidomide mylan 10 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomide Mylan 10 mg tobolky
lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomide Mylan 15 mg tvrdé tobolky
lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 15 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

7 x 1 tvrdá tobolka
21 tvrdých tobolek
21 × 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.
Musíte dodržovat podmínky Programu prevence početí pro přípravek Lenalidomide Mylan.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1490/011 21 tobolek
EU/1/20/1490/012 21 x 1 tobolka (jednodávkový)
EU/1/20/1490/024 7 x 1 tobolka (jednodávkový)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

lenalidomide mylan 15 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomide Mylan 15 mg tobolky
lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomide Mylan 20 mg tvrdé tobolky
lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

7 tvrdých tobolek

7 x 1 tvrdá tobolka

21 tvrdých tobolek

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.

Musíte dodržovat podmínky Programu prevence početí pro přípravek Lenalidomide Mylan.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1490/013 7 tobolek
EU/1/20/1490/014 21 tobolek
EU/1/20/1490/015 21 x 1 tvrdá tobolka (jednodávkový)
EU/1/20/1490/025 7 x 1 tvrdá tobolka (jednodávkový)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

lenalidomide mylan 20 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomide Mylan 20 mg tobolky
lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lenalidomide Mylan 25 mg tvrdé tobolky
lenalidomidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

7 tvrdých tobolek

7 x 1 tvrdá tobolka

21 tvrdých tobolek

21 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Riziko závažných vrozených vad. Neužívejte přípravek v průběhu těhotenství nebo kojení.

Musíte dodržovat podmínky Programu prevence početí pro přípravek Lenalidomide Mylan.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1490/016 7 tobolek
EU/1/20/1490/017 21 tobolek
EU/1/20/1490/018 21 x 1 tobolka (jednodávkový)
EU/1/20/1490/026 7 x 1 tobolka (jednodávkový)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

lenalidomide mylan 25 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lenalidomide Mylan 25 mg tobolky
lenalidomidum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Perorální podání

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lenalidomide Mylan 2,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 7,5 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 10 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 15 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 20 mg tvrdé tobolky
Lenalidomide Mylan 25 mg tvrdé tobolky

lenalidomidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lenalidomide Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lenalidomide Mylan užívat
3. Jak se přípravek Lenalidomide Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lenalidomide Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lenalidomide Mylan a k čemu se používá

Přípravek Lenalidomide Mylan obsahuje léčivou látku lenalidomid. Tento léčivý přípravek patří ke skupině léků, které ovlivňují činnost imunitního systému (obranyschopnost).

Přípravek Lenalidomide Mylan se používá u dospělých k léčbě:

- Mnohočetného myelomu
- Myelodysplastických syndromů
- Lymfomu z pláštěvých buněk
- Folikulárního lymfomu

Mnohočetný myelom

Mnohočetný myelom je typ zhoubného nádorového onemocnění, které postihuje určitý druh bílých krvinek zvaných plazmatické buňky. Tyto buňky se hromadí v kostní dřeni a nekontrolovaně se dělí. To může poškodit kosti a ledviny.

Obecně se mnohočetný myelom nedá vyléčit. Známky a příznaky se však mohou značně zmírnit nebo mohou na určitou dobu vymizet. Toto se nazývá odpověď.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom – u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřene
Přípravek Lenalidomide Mylan se používá samostatně jako udržovací léčba po dostatečném zotavení pacientů po transplantaci kostní dřene.

Nově diagnostikovaný mnohočetný myelom – u pacientů, kteří nemohou podstoupit transplantaci kostní dřeně

Přípravek Lenalidomide Mylan se užívá s dalšími léky. Mezi ně patří:

- chemoterapeutický přípravek (přípravek k léčbě nádorových onemocnění) zvaný bortezomib,
- protizánětlivý přípravek zvaný dexamethason,
- chemoterapeutický přípravek zvaný melfalan a
- imunosupresivní přípravek (používaný k oslabení imunitní (obránné) odpovědi těla) zvaný prednison.

Na začátku léčby budete užívat tyto léky a poté budete pokračovat v užívání samotného přípravku Lenalidomide Mylan.

Pokud je Vám 75 let nebo více nebo máte středně těžké až těžké problémy s ledvinami, lékař Vás před začátkem léčby pečlivě vyšetří.

Mnohočetný myelom – u pacientů, kteří již dříve podstoupili léčbu

Přípravek Lenalidomide Mylan se užívá společně s protizánětlivým přípravkem zvaným dexamethason.

Přípravek Lenalidomide Mylan může zastavit zhoršování známek a příznaků mnohočetného myelomu. Taktéž bylo prokázáno, že oddaluje návrat mnohočetného myelomu po léčbě.

Myelodysplastické syndromy (anglická zkratka je MDS)

MDS představují soubor mnoha různých onemocnění krve a kostní dřeně. Krvinky se stávají abnormálními a nefungují správně. Pacienti mohou zaznamenat řadu známek a příznaků včetně sníženého počtu červených krvinek (anémie), potřeby krevní transfuze a rizika infekce.

Přípravek Lenalidomide Mylan se používá samostatně k léčbě dospělých pacientů s diagnostikovanými MDS, pokud jsou splněna všechna následující kritéria:

- musíte pravidelně podstupovat transfuze krve k léčbě nízkého počtu červených krvinek (anémie závislá na transfuzi),
- máte abnormalitu buněk v kostní dřeni, takzvanou cytogenetickou abnormalitu izolované delece 5q, což znamená, že Vaše tělo nevytváří dostatek zdravých krvinek,
- dříve jste užíval(a) jinou léčbu nebo je pro Vás nevhodná nebo nemá dostatečný účinek.

Přípravek Lenalidomide Mylan může zvyšovat počet zdravých červených krvinek produkovaných tělem tím, že omezuje počet abnormálních buněk:

- tím může být snížen počet potřebných krevních transfuzí. Je možné, že nebudete potřebovat žádnou transfuzi.

Lymfom z pláštěvých buněk (anglická zkratka je MCL)

MCL je nádorové onemocnění části imunitního systému (lymfatické tkáně), které ovlivňuje druh bílých krvinek nazývaných B-lymfocyty nebo B-buňky. MCL je onemocnění, při kterém B-buňky nekontrolovaně rostou a hromadí se v lymfatické tkáni, kostní dřeni nebo krvi.

Přípravek Lenalidomide Mylan se používá samostatně k léčbě dospělých pacientů, kteří byli předtím léčeni jinými přípravky.

Folikulární lymfom (anglická zkratka je FL)

FL je pomalu rostoucí nádorové onemocnění, které postihuje B-lymfocyty. To je druh bílých krvinek, které pomáhají v boji s infekcí. Pokud máte FL, může se nadměrné množství těchto B-lymfocytů hromadit v krvi, kostní dřeni, mízních uzlinách a slezině.

Přípravek Lenalidomide Mylan se užívá společně s dalším lékem zvaným rituximab, který se také užívá k léčbě dospělých pacientů s dříve léčeným folikulárním lymfomem.

Jak přípravek Lenalidomide Mylan působí

Přípravek Lenalidomide Mylan působí tak, že ovlivňuje Váš imunitní systém a přímo napadá nádor. Působí několika různými způsoby:

- zastavuje vývoj nádorových buněk,
- zastavuje prorůstání krevních cév nádorem,
- stimuluje část imunitního systému k útoku na nádorové buňky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lenalidomide Mylan užívat

Před zahájením léčby přípravkem Lenalidomide Mylan si musíte přečíst příbalové informace všech léčivých přípravků, které se užívají v kombinaci s přípravkem Lenalidomidem Mylan.

Neužívejte přípravek Lenalidomide Mylan

- jestliže jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, **protože se očekávají škodlivé účinky přípravku Lenalidomide Mylan na nenarozené dítě** (viz bod 2, „Těhotenství, kojení a antikoncepce – informace pro ženy a muže“).
- jestliže byste mohla otěhotnět a nedodržíte potřebná opatření k zabránění těhotenství (viz bod 2, „Těhotenství, kojení a antikoncepce – informace pro ženy a muže“). Pokud byste mohla otěhotnět, lékař zaznamená při každém předepsání léku, že byla provedena potřebná opatření, a vydá Vám o tom potvrzení.
- jestliže jste alergický(á) na lenalidomid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6. Jestliže se domníváte, že můžete být alergický(á), požádejte o radu lékaře.

Pokud se na Vás vztahuje některý z uvedených bodů, neužívejte přípravek Lenalidomide Mylan. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lenalidomide Mylan se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste v minulosti měl(a) krevní sraženiny - existuje u Vás zvýšené riziko vzniku krevních sraženin v žilách a tepnách během léčby.
- máte jakékoliv známky infekce, jako je kašel nebo horečka.
- máte nebo jste někdy měl(a) virovou infekci, zejména: hepatitidu B (žloutenku typu B), infekci způsobenou virem Varicella zoster (vyvolávající plané neštovice nebo pásový opar), HIV. Máte-li pochybnosti, informujte se u svého lékaře. Léčba přípravkem Lenalidomide Mylan může způsobit, že se virus u pacienta, který je jeho nosičem, znovu aktivuje. To vede k návratu infekce. Lékař zkontroluje, zda jste někdy měl(a) hepatitidu B (žloutenku typu B).
- máte problémy s ledvinami - lékař Vám upraví dávkování přípravku Lenalidomide Mylan.
- jste prodělal(a) srdeční příhodu, jestliže se u Vás někdy objevila krevní sraženina, nebo jestliže kouříte, máte vysoký krevní tlak nebo vysokou hladinu cholesterolu.
- jste při užívání thalidomidu (jiného přípravku, který se používá k léčbě mnohočetného myelomu) měl(a) alergickou reakci, jako je vyrážka, svědění, otoky, závratě nebo dýchací potíže.
- jste v minulosti prodělal(a) kombinaci jakýchkoli z následujících příznaků: rozsáhlá vyrážka, zarudlá kůže, vysoká tělesná teplota, příznaky podobné chřipce, zvýšené hladiny jaterních enzymů, abnormality krve (eozinofilie), zvětšené mízní uzliny – ty jsou známkami závažné kožní reakce zvané léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, známé také jako DRESS nebo syndrom precitlivělosti na lék (viz také bod 4 „Možné nežádoucí účinky“).

Pokud se na Vás vztahuje některý z uvedených bodů, sdělte to před začátkem léčby svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře.

Kdykoliv během léčby nebo po ní informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud:

- budete mít rozmazané nebo dvojité vidění nebo ztrátu zraku, obtíže při mluvení, budete pociťovat slabost v rukou nebo v nohou, změní se Váš způsob chůze nebo budete mít potíže s

rovnováhou, přetrvávající necitlivost, snížení nebo ztrátu citlivosti, ztrátu paměti nebo budete zmatený(á). Toto všechno mohou být příznaky závažného onemocnění mozku, zvaného progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), které někdy může vést i k úmrtí. Pokud jste tyto příznaky měl(a) ještě před zahájením léčby lenalidomidem, informujte o jakýchkoliv změnách těchto příznaků svého lékaře.

- pociťujete dušnost, únavu, závrať, bolest na hrudi, rychlejší srdeční tep nebo otok nohou nebo kotníků. To mohou být příznaky závažného stavu známého jako plicní hypertenze (viz bod 4).

Testy a kontroly

Před léčbou přípravkem Lenalidomide Mylan a během ní budete absolvovat pravidelné krevní testy. Důvodem je, že přípravek Lenalidomide Mylan může způsobit pokles počtu krvinek, které bojují proti infekci (bílé krvinky) a pomáhají srážet krev (krevní destičky).

Lékař Vás požádá o podstoupení krevního testu:

- před zahájením léčby
- každý týden během prvních 8 týdnů léčby
- dále alespoň jednou měsíčně.

Před léčbou a během léčby lenalidomidem můžete být vyšetřen(a) kvůli problémům týkajících se srdce nebo plic.

Pacienti a pacientky s MDS, kteří užívají přípravek Lenalidomide Mylan

Pokud máte MDS, s větší pravděpodobností u Vás může dojít k pokročilejšímu stavu, tzv. akutní myeloidní leukemii (AML). Není známo, jak přípravek Lenalidomide Mylan ovlivňuje pravděpodobnost, že se u Vás rozvine AML. Proto Vám může lékař provést vyšetření, aby zjistil známky, které mohou lépe vypovídat o pravděpodobnosti, že se u Vás rozvine AML v průběhu léčby přípravkem Lenalidomide Mylan.

Pacienti a pacientky s MCL, kteří užívají přípravek Lenalidomide Mylan

Lékař Vás požádá o podstoupení krevního testu:

- před zahájením léčby
- týdně během prvních 8 týdnů (2 cyklů) léčby
- pak každé 2 týdny ve 3. a 4. cyklu (více informací najdete v bodu 3 „Léčebný cyklus“)
- poté se bude test provádět na začátku každého cyklu a
- nejméně jednou měsíčně.

Pacienti a pacientky s FL, kteří užívají přípravek Lenalidomide Mylan

Lékař Vás požádá o podstoupení krevního testu:

- před zahájením léčby
- každý týden během prvních 3 týdnů (1. cyklu) léčby
- dále každé 2 týdny ve 2. až 4. cyklu (více informací najdete v bodu 3 „Léčebný cyklus“)
- poté se bude test provádět na začátku každého cyklu a
- nejméně jednou měsíčně.

Lékař může vyšetřit, zda máte velké celkové množství nádoru v těle včetně v kostní dřeni. V takovém případě by mohlo dojít k tzv. rozpadu nádorů, což by mělo za následek neobvyklé hladiny chemických látek v krvi, které mohou způsobit selhání ledvin (tento stav se nazývá syndrom nádorového rozpadu).

Lékař Vám může vyšetřit přítomnost změn na kůži, jako jsou červené skvrny nebo vyrážka.

Lékař může na základě výsledků krevního vyšetření a celkového stavu upravit dávku přípravku Lenalidomide Mylan nebo léčbu ukončit. Pokud máte nově stanovenou diagnózu, může lékař upravit léčbu na základě Vašeho věku a jiných onemocnění, které se u Vás mohou vyskytovat.

Darování krve

V průběhu léčby a nejméně 7 dní po ukončení léčby nesmíte darovat krev.

Děti a dospívající

Používání přípravku Lenalidomide Mylan u dětí a dospívajících do 18 let se nedoporučuje.

Starší pacienti a lidé, kteří mají problémy s ledvinami

Pokud je Vám 75 let a více nebo máte středně těžkou poruchu funkce ledvin, lékař Vás před zahájením léčby pečlivě vyšetří.

Další léčivé přípravky a přípravek Lenalidomide Mylan

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte nebo které jste v nedávné době užíval(a).

Přípravek Lenalidomide Mylan totiž může ovlivňovat působení některých jiných léků. Některé jiné léky také mohou ovlivňovat působení přípravku Lenalidomide Mylan.

Zejména informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte některý z následujících léků:

- některé přípravky užívané k zabránění těhotenství, jako je perorální antikoncepce (užívaná ústy), které mohou přestat působit
- některé přípravky používané k léčbě srdečních problémů – jako je digoxin
- některé přípravky používané ke snižování srážlivosti krve – jako je warfarin.

Těhotenství, kojení a antikoncepce – informace pro ženy a muže

Těhotenství

Ženy, které užívají přípravek Lenalidomide Mylan

- Pokud jste těhotná, nesmíte přípravek Lenalidomide Mylan užívat, protože se očekávají škodlivé účinky na nenarozené dítě.
- Během léčby přípravkem Lenalidomide Mylan nesmíte otěhotnět. Proto musíte používat účinné metody antikoncepce, pokud jste žena, která může otěhotnět (viz „Antikoncepce“).
- Pokud během léčby přípravkem Lenalidomide Mylan otěhotníte, musíte ukončit léčbu a ihned informovat svého lékaře.

Muži, kteří užívají přípravek Lenalidomide Mylan

- Pokud Vaše partnerka otěhotní, když užíváte přípravek Lenalidomide Mylan, ihned informujte svého lékaře. Doporučuje se, aby se Vaše partnerka poradila s lékařem.
- Musíte také používat účinné metody zabránění početí (viz „Antikoncepce“).

Kojení

Během léčby přípravkem Lenalidomide Mylan nesmíte kojit, protože není známo, zda přípravek Lenalidomide Mylan nepřechází do mateřského mléka.

Antikoncepce

Pro ženy užívající přípravek Lenalidomide Mylan

Před zahájením léčby se zeptejte lékaře, zda jste schopna otěhotnět, ačkoliv si myslíte, že to není pravděpodobné.

Pokud můžete otěhotnět

- Budete pravidelně podstupovat těhotenské testy pod dozorem svého lékaře (před každou léčbou, nejméně každé 4 týdny v průběhu léčby a nejméně 4 týdny po ukončení léčby) kromě případů, kdy bylo potvrzeno, že jsou vejcovody odděleny a uzavřeny, aby vajíčka nemohla doputovat do dělohy (sterilizace vejcovodů)

A

- Musíte používat účinné metody antikoncepce nejméně 4 týdny před zahájením léčby, v průběhu léčby a nejméně 4 týdny po ukončení léčby. Lékař Vám poradí ohledně vhodné metody antikoncepce.

Pro muže užívající přípravek Lenalidomide Mylan

Přípravek Lenalidomide Mylan přechází do lidského spermatu. Pokud je Vaše partnerka těhotná nebo může otěhotnět a nepoužívá účinné metody antikoncepce, musíte během léčby a nejméně 7 dní po ukončení léčby používat kondom, a to i v případě, že jste podstoupil podvázání chámovodů.

V průběhu léčby a nejméně po dobu 7 dní po ukončení léčby nesmíte darovat semeno nebo sperma.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te dopravní prostředky a neobsluhujte stroje, pokud se Vám po užití přípravku Lenalidomide Mylan točí hlava, cítíte únavu, ospalost, máte závrat' nebo máte rozmazané vidění.

Přípravek Lenalidomide Mylan obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Lenalidomide Mylan užívá

Přípravek Lenalidomide Mylan Vám musí předepsat lékař se zkušeností s léčbou mnohočetného myelomu, MDS, MCL nebo FL.

- Když se přípravek Lenalidomide Mylan užívá k léčbě mnohočetného myelomu u pacientů, kteří nemohou podstoupit transplantaci kostní dřeně, nebo měli před tím jinou léčbu, užívá se v kombinaci s dalšími přípravky (viz bod 1 „Co je přípravek Lenalidomide Mylan a k čemu se používá“).
- Když se přípravek Lenalidomide Mylan užívá k léčbě mnohočetného myelomu u pacientů, kteří podstoupili transplantaci kostní dřeně, nebo k léčbě pacientů s MDS nebo MCL, užívá se samostatně.
- Když se přípravek Lenalidomide Mylan užívá k léčbě folikulárního lymfomu, užívá se v kombinaci s jiným přípravkem zvaným „rituximab“.

Vždy užívejte přípravek Lenalidomide Mylan přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pokud užíváte přípravek Lenalidomide Mylan v kombinaci s jinými přípravky, přečtete si příbalové informace těchto přípravků kvůli dalším informacím o jejich použití a účincích.

Léčebný cyklus

Přípravek Lenalidomide Mylan se užívá v určité dny v průběhu 3 týdnů (21 dní).

- Každých 21 dní se nazývá „léčebný cyklus“.
- V závislosti na dni cyklu budete užívat jeden nebo více přípravků. V některých dnech však nebudete užívat žádný přípravek.
- Po ukončení každého 21denního cyklu byste měl(a) zahájit další nový „cyklus“ trvající 21 dní.

NEBO

Přípravek Lenalidomide Mylan se užívá v určité dny v průběhu 4 týdnů (28 dní).

- Každých 28 dní se nazývá „léčebný cyklus“.
- V závislosti na dni cyklu budete užívat jeden nebo více přípravků. V některých dnech však nebudete užívat žádný přípravek.
- Po ukončení každého 28denního cyklu byste měl(a) zahájit další nový „cyklus“ trvající 28 dní.

Kolik přípravku Lenalidomide Mylan je třeba užívat

Před zahájením léčby Vám lékař sdělí:

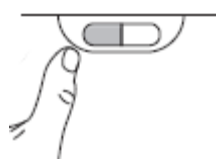
- Kolik přípravku Lenalidomide Mylan budete užívat
- Kolik jiných přípravků budete užívat v kombinaci s přípravkem Lenalidomide Mylan, pokud vůbec nějaké
- V jaké dny Vašeho léčebného cyklu budete každý z přípravků užívat.

Kdy a jak přípravek Lenalidomide Mylan užívat

- Tobolky polykejte celé, pokud možno je zapijte vodou.
- Tobolky nelámejte, neotvírejte ani nekousejte. Pokud se prášek z rozlomené tobolky přípravku Lenalidomide Mylan dostane do kontaktu s kůží, je nutné ji okamžitě a důkladně umýt mýdlem a vodou.
- Zdravotničtí pracovníci, pečovatelé a rodinní příslušníci musí při manipulaci s blistrem nebo tobolkou používat jednorázové rukavice. Aby se zabránilo expozici kůže, mají se rukavice poté opatrně sundat, umístit do uzavíratelného plastového polyethylenového pytle a zlikvidovat v souladu s místními požadavky. Ruce je poté nutné důkladně omýt mýdlem a vodou. Ženy, které jsou těhotné, nebo mají podezření, že by mohly být těhotné, nesmí s blistrem ani tobolkou manipulovat.
- Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla.
- Přípravek Lenalidomide Mylan užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu dle rozpisu.

Užívání tohoto přípravku

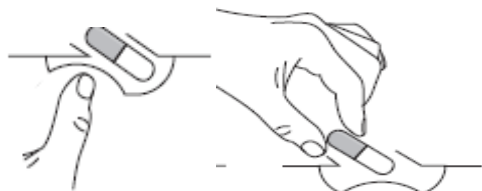
Pro vyjmutí tobolky z blistru:



- zatlačte pouze na jednom konci tobolky a tím ji protlačte fólií



- nepokoušejte se tlačit na středovou část tobolky, tím by mohlo dojít k jejímu rozlomení.



Délka léčby přípravkem Lenalidomide Mylan

Přípravek Lenalidomide Mylan se užívá v léčebných cyklech, z nichž každý trvá 21 nebo 28 dní (viz odstavec „Léčebný cyklus“ výše). Pokračujte v užívání přípravku Lenalidomide Mylan v léčebných cyklech, dokud Vám lékař neřekne, abyste přestal(a).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lenalidomide Mylan, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lenalidomide Mylan, než Vám bylo předepsáno, informujte ihned svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lenalidomide Mylan

Pokud přípravek Lenalidomide Mylan zapomenete užít v obvyklý čas, a:

- uplynulo méně než 12 hodin od tohoto času – vezměte si tobolku ihned.
- Uplynulo více než 12 hodin od tohoto času – tobolku neužívejte. Vezměte si další tobolku v obvyklý čas následující den.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i přípravek Lenalidomide Mylan nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se u Vás objeví následující závažné nežádoucí účinky, přestaňte přípravek Lenalidomide Mylan užívat a ihned vyhledejte svého lékaře – můžete potřebovat okamžitou lékařskou pomoc:

- kopřivka, vyrážka, otoky očí, úst nebo obličeje, dýchací potíže nebo svědění, což mohou být příznaky závažné alergické reakce zvané angioedém nebo anafylaktická reakce.
- závažná alergická reakce, která může začít jako vyrážka na jednom místě, ale šíří se po celém těle s rozsáhlou ztrátou kůže (Stevensův-Johnsonův syndrom a/nebo toxická epidermální nekrolýza).
- rozsáhlá vyrážka, vysoká tělesná teplota, zvýšené hladiny jaterních enzymů, krevní abnormality (eozinofilie), zvětšené mízní uzliny a poškození dalších tělesných orgánů (léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, známá také jako DRESS nebo syndrom přecitlivělosti na lék). Viz také bod 2.

Ihned informujte lékaře, pokud se u Vás objeví následující závažné nežádoucí účinky:

- Horečka, zimnice, bolest v krku, kašel, vředy v ústech nebo jakékoli jiné příznaky infekce včetně projevů v krevním oběhu (sepsy)
- Krvácení nebo podlitiny bez poranění
- Bolest na hrudi nebo bolest nohou
- Dušnost
- Bolest kostí, svalová slabost, zmatenost nebo únava, které mohou být důsledkem vysoké hladiny vápníku v krvi.

Přípravek Lenalidomide Mylan může snížit počet bílých krvinek, které brání tělo proti infekci, a také krevních destiček, které pomáhají srážet krev, což může vést ke krvácivým stavům jako je krvácení z nosu nebo tvorba podlitin (modřin).

Přípravek Lenalidomide Mylan může také způsobovat vznik krevních sraženin v žilách (trombóza).

Další nežádoucí účinky

Je důležité upozornit na to, že u malého počtu pacientů se mohou vyvinout další typy zhoubného nádorového onemocnění, a je možné, že léčba přípravkem Lenalidomide Mylan toto riziko zvyšuje. Proto lékař pečlivě zhodnotí přínosy a rizika, když Vám předepisuje přípravek Lenalidomide Mylan.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- snížení počtu červených krvinek, což může způsobovat anémii (chudokrevnost), která má za následek únavu a slabost
- vyrážka, svědění
- svalové křeče, svalová slabost, bolest svalů, bolest svalů a kostí, bolest kloubů, bolest zad, bolest končetin
- celkový otok včetně otoků rukou a nohou
- slabost, únava
- horečka a příznaky podobné chřipce včetně horečky, bolesti svalů, bolesti hlavy, bolesti ucha, kašle a zimnice
- necitlivost, mravenčení nebo pálivý pocit na kůži, bolest rukou nebo nohou, závratě, třes
- snížená chuť k jídlu, změny ve vnímání chuti
- nárůst bolesti, velikosti nádoru, zarudnutí kolem nádoru
- pokles tělesné hmotnosti
- zácpa, průjem, pocit na zvracení, zvracení, bolest břicha, pálení žáhy
- nízké hladiny draslíku nebo vápníku a/nebo sodíku v krvi
- snížená funkce štítné žlázy oproti normálu
- bolest nohou (což může být příznakem trombózy), bolest na hrudi nebo dušnost (možný příznak krevních sraženin v plicích, což se nazývá plicní embolie)

- infekce všech typů včetně infekce vedlejších nosních dutin, plicní infekce a infekce horních cest dýchacích
- dušnost
- rozmazané vidění
- šedý zákal (katarakta)
- problémy s ledvinami (zahrnující nedostatečné fungování ledvin nebo jejich neschopnost plnit svou obvyklou funkci)
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí
- zvýšené výsledky testů jaterních funkcí
- změny v obsahu bílkoviny v krvi, které mohou způsobit otok tepen (vaskulitida)
- zvýšení hladiny cukru v krvi (cukrovka)
- pokles hladiny cukru v krvi
- bolest hlavy
- krvácení z nosu
- suchá kůže
- deprese, změna nálady, poruchy spánku
- kašel
- pokles krevního tlaku
- neurčitý pocit tělesného nepohodlí, pocit nemoci
- bolest a zánět v ústech, sucho v ústech
- dehydratace (nedostatek tekutin)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- rozpad červených krvinek (hemolytická anémie)
- některé typy kožních nádorů
- krvácení z dásní, žaludku nebo střev
- zvýšený krevní tlak, pomalý, rychlý nebo nepravidelný tep
- zvýšená hladina látky, která vzniká z normálního i nenormálního rozpadu červených krvinek
- zvýšení hladiny určité bílkoviny, která ukazuje na zánět v těle
- tmavnutí kůže, změna zbarvení kůže způsobená krvácením pod ní, obvykle zapříčiněná podlitinami; otok kůže naplněný krví, modřina
- zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi
- vyrážka na kůži, zrudnutí kůže, popraskaná kůže, šupinatění nebo olupování kůže, kopřivka
- zvýšené pocení, noční pocení
- obtíže při polykání, bolest v krku, problémy s kvalitou hlasu nebo se změnami hlasu
- rýma
- tvorba mnohem většího nebo mnohem menšího množství moči, než je obvyklé, nebo neschopnost kontroly močení
- krev v moči
- dušnost, zvláště vleže (což může být příznakem srdečního selhání)
- problémy s erekcí
- cévní mozková příhoda, omdlávání, závrat' (problém s vnitřním uchem, který vede k pocitu, že se všechno točí), dočasná ztráta vědomí
- bolest na hrudi šířící se do rukou, krku, čelisti, zad nebo břicha, pocit pocení a ztíženého dýchání, nevolnost nebo zvracení, což mohou být příznaky srdeční příhody (infarktu myokardu)
- svalová slabost, nedostatek energie
- bolest šíje, bolest na hrudi
- zimnice
- otok kloubů
- zpomalený nebo zastavený odtok žluči z jater
- nízké hladiny fosfátu nebo hořčíku v krvi
- obtíže s mluvením
- poškození jater
- porucha rovnováhy, potíže při pohybu

- ztráta sluchu, zvonění v uších (ušní šelest)
- bolest nervů, nepříjemná abnormální citlivost na dotyk
- přebytek železa v těle
- žízeň
- zmatenost
- bolest zubů
- pád s možným zraněním

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- nitrolební krvácení
- oběhové potíže
- ztráta zraku
- ztráta sexuální touhy (libida)
- velký objem vylučované moči, bolest kostí a slabost, což mohou být příznaky poruchy ledvin (Fanconiho syndrom)
- žluté zbarvení kůže, sliznice nebo očí (žloutenka), světle zbarvená stolice, tmavě zbarvená moč, svědění kůže, vyrážka, bolest nebo otok břicha – může jít o příznaky poškození jater (selhání jater)
- bolest břicha, nadýmání nebo průjem, což mohou být příznaky zánětu tlustého střeva (zvaného kolitida nebo zánět slepého střeva)
- poškození buněk v ledvinách (zvané renální tubulární nekróza)
- změny zbarvení kůže, citlivost na sluneční světlo
- syndrom nádorového rozpadu – metabolické komplikace, které se mohou objevit v průběhu léčby zhoubného onemocnění a někdy i bez léčby. Tyto komplikace jsou způsobené produkty rozpadu odumírajících nádorových buněk a mohou zahrnovat následující: změny chemického složení krve – zvýšené hodnoty draslíku, fosforu, kyseliny močové a snížené hodnoty vápníku v krvi, což vede ke změnám funkce ledvin, srdečního rytmu, epileptickým záchvatům/křečím a někdy k úmrtí
- zvýšení krevního tlaku v krevních cévách, které zásobují plíce (plicní hypertenze)

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- náhlá nebo lehká avšak zhoršující se bolest v nadbřišku a/nebo zádech, která přetrvává po dobu několika dní, případně doprovázená pocitem na zvracení, zvracením, horečkou a rychlým pulsem – tyto příznaky se mohou objevit v důsledku zánětu slinivky břišní
- sípání, dušnost nebo suchý kašel, které mohou být příznaky způsobené zánětem plicní tkáně
- byly pozorovány vzácné případy rozpadu svalů (bolest svalů, slabost nebo otok), které mohou vést k problémům s ledvinami (rhabdomyolýza), některé z nich souvisely s užíváním lenalidomidu se statinem (druh léku snižující hladinu cholesterolu)
- Onemocnění postihující kůži způsobené zánětem malých krevních cév spojené s bolestí v kloubech a s horečkou (leukocytoklastická vaskulitida).
- poškození stěny žaludku nebo střeva. To může vést k velmi závažné infekci. Informujte svého lékaře, jestliže máte silnou bolest břicha, horečku, máte pocit na zvracení, zvrácíte, máte krev ve stolici nebo zaznamenáte změny vyprazdňování
- virové infekce včetně infekce herpes zoster (také známé jako pásový opar, což je virové onemocnění, které způsobuje bolestivou kožní vyrážku s puchýři) a opětovný výskyt infekce hepatitidy B (žloutenky typu B, která může způsobit žloutnutí kůže a očí, tmavě hnědě zbarvenou moč, bolest na pravé straně břicha, horečku a pocit na zvracení nebo zvracení)
- odmítnutí transplantovaného pevného orgánu (například ledviny, srdce)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lenalidomide Mylan uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si na obalu všimnete poškození nebo známek nežádoucí manipulace.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Nepoužité léčivé přípravky prosím vraťte do lékárny. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lenalidomide Mylan obsahuje

Přípravek Lenalidomide Mylan 2,5 mg tvrdé tobolky:

- Léčivou látkou je lenalidomidum. Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 2,5 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - obsah tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát
 - tobolka: želatina, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172) a indigokarmín (E 132)
 - potiskový inkoust: šelak, propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný a černý oxid železitý (E 172).

Přípravek Lenalidomide Mylan 5 mg tvrdé tobolky:

- Léčivou látkou je lenalidomidum. Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 5 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - obsah tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát
 - tobolka: oxid titaničitý (E 171), želatina
 - potiskový inkoust: šelak, propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný a černý oxid železitý (E 172).

Přípravek Lenalidomide Mylan 7,5 mg tvrdé tobolky:

- Léčivou látkou je lenalidomidum. Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 7,5 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - obsah tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát
 - tobolka: žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171), želatina
 - potiskový inkoust: šelak, propylenglykol (E 1520), černý oxid železitý (E 172) a hydroxid draselný.

Přípravek Lenalidomide Mylan 10 mg tvrdé tobolky:

- Léčivou látkou je lenalidomidum. Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 10 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - obsah tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát
 - tobolka: želatina, oxid titaničitý (E 171), černý oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172), indigokarmín (E 132)
 - potiskový inkoust: šelak, propylenglykol (E 1520), černý oxid železitý (E 172) a hydroxid draselný.

Přípravek Lenalidomide Mylan 15 mg tvrdé tobolky:

- Léčivou látkou je lenalidomidum. Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 15 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - obsah tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát
 - tobolka: oxid titaničitý (E 171), želatina
 - potiskový inkoust: šelak, propylenglykol (E 1520), červený oxid železitý (E 172) a simetikon.

Přípravek Lenalidomide Mylan 20 mg tvrdé tobolky:

- Léčivou látkou je lenalidomidum. Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 20 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - obsah tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát
 - tobolka: žlutý oxid železitý (E 172), oxid titaničitý, indigokarmín (E 132), želatina
 - potiskový inkoust: šelak, propylenglykol (E 1520), červený oxid železitý (E 172) a simetikon.

Přípravek Lenalidomide Mylan 25 mg tvrdé tobolky:

- Léčivou látkou je lenalidomidum. Jedna tobolka obsahuje lenalidomidum 25 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - obsah tobolky: předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a natrium-stearyl-fumarát
 - tobolka: oxid titaničitý (E 171), želatina
 - potiskový inkoust: šelak, propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný a černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Lenalidomide Mylan vypadá a co obsahuje toto balení

Tvrdé tobolky přípravku Lenalidomide Mylan 2,5 mg jsou zelené a bílé tobolky velikosti 4, dlouhé 14 mm, s nápisem „MYLAN/LL 2.5“.

Tvrdé tobolky přípravku Lenalidomide Mylan 5 mg jsou bílé tobolky velikosti 2, dlouhé 18 mm, s nápisem „MYLAN/LL 5“.

Tvrdé tobolky přípravku Lenalidomide Mylan 7,5 mg jsou světle šedé a bílé tobolky velikosti 2, dlouhé 18 mm, s nápisem „MYLAN/LL 7.5“.

Tvrdé tobolky přípravku Lenalidomide Mylan 10 mg jsou zelené a světle šedé tobolky velikosti 0, dlouhé 22 mm, s nápisem „MYLAN/LL 10“.

Tvrdé tobolky přípravku Lenalidomide Mylan 15 mg jsou bílé tobolky velikosti 0, dlouhé 22 mm, s nápisem „MYLAN/LL 15“.

Tvrdé tobolky přípravku Lenalidomide Mylan 20 mg jsou zelené a bílé tobolky velikosti 0, dlouhé 22 mm, s nápisem „MYLAN/LL 20“.

Tvrdé tobolky přípravku Lenalidomide Mylan 25 mg jsou bílé tobolky velikosti 0, dlouhé 22 mm, s nápisem „MYLAN/LL 25“.

Přípravky Lenalidomide Mylan 2,5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg a 25 mg tvrdé tobolky jsou dodávány v blistrových baleních obsahujících 7 tvrdých tobolek.

Přípravky Lenalidomide Mylan 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 20 mg a 25 mg tvrdé tobolky jsou dodávány v blistrových baleních obsahujících 21 tvrdých tobolek a v perforovaných blistrových baleních obsahujících 7 x 1 nebo 21 x 1 tvrdou tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13,
Irsko

Výrobce

McDermott Laboratories Ltd trading as Gerard Laboratories, 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irsko

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352,
Německo

Mylan Hungary Kft, Mylan utca 1, 2900 Komárom, Maďarsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Viatis Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z. o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatriis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA

Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

United Kingdom(Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM/RRRR}>.

Další zdroje informací:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.