

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Revlimid 5 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 5 mg lenalidomidu.

Pomocná látka:

Každá kapsula obsahuje 147 mg bezvodovej laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

Biele kapsuly s označením „REV 5 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Revlimid v spojení s dexametazónom je indikovaný na liečbu pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí sa predtým podrobili najmenej jednej terapii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a sledovať pod dohľadom lekárov skúsených v oblasti liečby mnohopočetného myelómu (MM).

Podávanie

Kapsuly Revlimid sa majú užívať približne v rovnakú hodinu každý deň. Kapsuly sa nesmú lámať ani hrýzť. Kapsuly sa majú prehĺtať celé, najlepšie je ich zapíť vodou. Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak uplynulo menej ako 12 hodín od vynechanej dávky, pacient túto dávku môže užiť. Ak uplynulo viac ako 12 hodín od vynechanej dávky v obvyklom čase, pacient nesmie užiť túto dávku, ale musí počkať a užiť až ďalšiu dávku v obvyklom čase nasledujúci deň.

Odporúčaná dávka

Odporúčaná počiatočná dávka je 25 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň opakovaných 28-dňových cyklov. Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. deň každého 28-dňového cyklu počas prvých 4 cyklov terapie a potom 40 mg denne v 1. až 4. deň každých 28 dní. V podávaní tejto dávky sa pokračuje alebo sa dávka upraví na základe klinických a laboratórnych nálezov (pozri časť 4.4).

Liečba lenalidomidom sa nesmie zahájiť, ak je absolútny počet neutrofilov (*absolute neutrophil count*, ANC) $< 1 \times 10^9/l$ a/alebo ak je počet trombocytov $< 75 \times 10^9/l$ alebo, v závislosti od rozsahu infiltrácie kostnej drene plazmatickými bunkami, je počet trombocytov $< 30 \times 10^9/l$.

Odporúčané úpravy dávky počas liečby a opätovné zahájenie liečby

Úpravy dávky, ako sú zhrnuté nižšie, sa odporúčajú na kontrolu neutropénie alebo trombocytopénie 3. alebo 4. stupňa alebo inej toxicity 3. alebo 4. stupňa ohodnotenej ako súvisiacej s lenalidomidom.

- *Kroky pri znižovaní dávky*

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

- *Počet trombocytov*

Trombocytopenia

Trombocyty	Odporúčaný postup
Prvý pokles na $< 30 \times 10^9/l$ Návrat na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni 1
Každý ďalší pokles pod $30 \times 10^9/l$ Návrat na $\geq 30 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni 2 alebo 3) jedenkrát denne. Nedávkať v množstve menšom ako 5 mg jedenkrát denne.

- *Absolútny počet neutrofilov (ANC)*

Neutropénia

Neutrofilly	Odporúčaný postup
Prvý pokles na $< 0,5 \times 10^9/l$ Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď je neutropénia jedinou pozorovanou toxicitou	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v počiatočnej dávke jedenkrát denne
Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$, keď sú pozorované iné, od dávky závislé hematologické toxicity ako neutropénia	Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke na úrovni 1 jedenkrát denne
Každý ďalší pokles pod $< 0,5 \times 10^9/l$ Návrat na $\geq 0,5 \times 10^9/l$	Prerušenie liečby lenalidomidom Pokračovanie liečby lenalidomidom v dávke najbližšej nižšej úrovne (dávka na úrovni 2 alebo 3) jedenkrát denne. Nedávkať v množstve menšom ako 5 mg jedenkrát denne.

V prípade neutropénie by lekár mal pri liečbe pacienta zvážiť použitie rastových faktorov.

Pediatrickí pacienti

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí a dospelých. Z tohto dôvodu sa lenalidomid nemá používať v pediatrickej vekovej skupine (0 až 17 rokov).

Starší pacienti

Vplyv veku na farmakokinetické vlastnosti lenalidomidu sa neskúmal. Lenalidomid sa v klinických štúdiách používal u pacientov s mnohopočetným myelómom vo veku do 86 rokov (pozri časť 5.1). Percento pacientov vo veku 65 alebo starších nebolo výrazne odlišné v skupinách liečených lenalidomidom/dexametazónom a placebom/dexametazónom. Nebol pozorovaný žiadny rozdiel medzi týmito a mladšími pacientmi ohľadne bezpečnosti a účinnosti, avšak nemožno vylúčiť väčšiu predispozíciu u starších pacientov. Keďže znížená funkcia obličiek je u starších pacientov pravdepodobnejšia, odporúča sa v tejto populácii starostlivá voľba dávkovania a sledovanie činnosti obličiek.

Používanie u pacientov s poškodením funkcie obličiek

Lenalidomid sa vylučuje prevažne obličkami a preto sa odporúča starostlivá voľba dávkovania a sledovanie činnosti obličiek.

Nasledovné úpravy dávky sa odporúčajú na začiatku liečby u pacientov s poškodením funkcie obličiek.

Funkcia obličiek (CLcr)	Úprava dávky
Mierne poškodenie obličiek (CLcr \geq 50 ml/min)	25 mg jedenkrát denne (maximálna dávka)
Stredné poškodenie obličiek ($30 \leq$ CLcr < 50 ml/min)	10 mg jedenkrát denne*
Ťažké poškodenie obličiek (CLcr < 30 ml/min, ktoré nevyžaduje dialýzu)	15 mg každý druhý deň
Konečné štádium ochorenia obličiek (<i>End Stage Renal Disease</i> , ESRD) (CLcr < 30 ml/min, vyžaduje dialýzu)	15 mg, 3 krát týždenne po každej dialýze

* Dávku možno po 2 cykloch zvýšiť na 15 mg jedenkrát denne, ak pacient nereaguje na liečbu a liečbu dobre znáša.

Používanie u pacientov s poškodením funkcie pečene

Lenalidomid sa neskúmal konkrétne u pacientov s poškodením funkcie pečene a neexistujú žiadne zvláštne odporúčania ohľadne dávkovania.

4.3 Kontraindikácie

- Tehotné ženy.
- Plodné ženy, pokiaľ nie sú splnené všetky podmienky plánu na zabránenie otehotneniu (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenie týkajúce sa gravidity

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

Podmienky plánu na zabránenie otehotneniu musia byť splnené u všetkých pacientok, pokiaľ neexistuje spoľahlivý dôkaz o neplodnosti pacientky.

Kritériá pre neplodnosť žien

Pacientka alebo partnerka pacienta sa považuje za plodnú, pokiaľ nespĺňa aspoň jedno z nasledujúcich kritérií:

- Vek \geq 50 rokov a prirodzená amenorea \geq 1 roka*
- Odborným gynekológom overené predčasné zlyhanie vaječníkov
- Predošlá bilaterálna salpingo-ooforektómia alebo hysterektómia
- Genotyp XY, Turnerov syndróm, agenéza maternice.

*Amenorea po liečbe rakoviny nevylučuje plodnosť.

Poradenstvo

U plodných žien je lenalidomid kontraindikovaný, pokiaľ nie sú splnené všetky nasledujúce podmienky:

- Uvedomuje si očakávané teratogénne riziko pre nenarodené dieťa
- Uvedomuje si potrebu účinnej antikoncepcie používanej bez prerušenia počas 4 týždňov pred zahájením liečby, počas celého trvania liečby a počas 4 týždňov po ukončení liečby
- Aj keď má plodná žena amenoreu, musí dodržiavať všetky podmienky účinnej antikoncepcie
- Má byť schopná dodržiavať účinné antikoncepčné opatrenia
- Je informovaná a uvedomuje si potenciálne dôsledky gravidity a potrebu rýchlej konzultácie v prípade rizika gravidity
- Uvedomuje si potrebu zahájenia liečby ako náhle je liek po tehotenskom teste, ktorý bol negatívny, vydaný
- Uvedomuje si potrebu a súhlasí s tehotenskými testami každé 4 týždne, okrem v prípade potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov
- Potvrdí, že rozumie rizikám a potrebným preventívnym opatreniam spojeným s používaním lenalidomidu.

Pre pacientov mužského pohlavia užívajúcich lenalidomid nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o prítomnosti lenalidomidu v ľudskej sperme. Pacienti mužského pohlavia užívajúci lenalidomid musia splňať nasledujúce podmienky:

- Uvedomujú si očakávané teratogénne riziko v prípade pohlavného styku s plodnou ženou
- Uvedomujú si potrebu používania kondómov ak majú pohlavný styk s plodnou ženou.

Lekár predpisujúci liek musí v prípade plodnej ženy zabezpečiť že:

- Pacientka splňa podmienky plánu na zabránenie otehotneniu vrátane potvrdenia, že im dostatočne porozumela
- Pacientka vyššie uvedené podmienky potvrdila

Antikoncepcia

Plodné ženy musia používať niektorú z účinných metód antikoncepcie počas 4 týždňov pred liečbou, počas liečby a počas 4 týždňov po liečbe lenalidomidom, dokonca i v prípade jej prerušenia, s výnimkou, že sa pacientka zaviazá k úplnej a nepretržitej mesačne potvrdenej sexuálnej abstinencii. Ak ešte nebola stanovená účinná antikoncepcia, pacientka sa musí odkázať na príslušne vyškoleného zdravotníckeho pracovníka, ktorý zahájí vhodnú antikoncepciu.

Nasledujúce príklady sa môžu považovať za príklady vhodných metód antikoncepcie:

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

Z dôvodu zvýšeného rizika venózneho tromboembolizmu u pacientov s mnohopočetným myelómom užívajúcich lenalidomid a dexametazón sa neodporúčajú kombinované perorálne antikoncepčné pilulky (pozri tiež časť 4.5). Ak pacientka momentálne používa kombinovanú perorálnu antikoncepciu, má prejsť na jednu z vyššie uvedených účinných metód antikoncepcie. Riziko venózneho tromboembolizmu pokračuje počas 4 až 6 týždňov po prerušení užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie. Účinnosť antikoncepčných steroidov môže byť počas súbežnej liečby dexametazónom znížená (pozri časť 4.5).

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

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

Tehotenský test

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

Pred zahájením liečby

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

Sledovanie a ukončenie liečby

Tehotenský test pod lekársnym dohľadom sa musí opakovať každé 4 týždne, vrátane 4 týždňov po ukončení liečby, okrem v prípade potvrdenej sterilizácie vajíčkovodov. Tieto tehotenské testy sa majú vykonávať v deň návštevy u lekára pri predpísaní lieku alebo počas 3 dní pred návštevou u predpisujúceho lekára.

Muži

Nie je známe, či sa lenalidomid vyskytuje v sperme. Preto všetci pacienti mužského pohlavia musia používať kondómy počas celého trvania liečby, počas jej prerušenia a počas 1 týždňa po ukončení liečby, ak je ich partnerka plodná a nepoužíva antikoncepciu.

Ďalšie preventívne opatrenia

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

Pacienti nesmú darovať krv a spermu počas liečby a 1 týždeň po ukončení užívania lenalidomidu.

Výukové materiály

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne zdravotníckym pracovníkom výukové materiály, ktorých účelom je zdôrazniť upozornenia ohľadne očakávaných teratogénnych účinkov lenalidomidu, poskytnúť rady ohľadne antikoncepcie pred zahájením liečby a poskytnúť návod na potrebné tehotenské testy. Účelom týchto výukových materiálov je podpora pacientov pri zabránení vystavenia plodov lenalidomidu. Lekár musí plodným ženám a podľa potreby aj mužom poskytnúť kompletné informácie pre pacienta o očakávanom teratogénnom riziku a o prísnych opatreniach na zabránenie otehotneniu stanovených plánom na zabránenie otehotneniu.

Ďalšie osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Venózný tromboembolizmus

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom je u pacientov s mnohopočetným myelómom spojená so zvýšeným rizikom trombózy hlbokých žíl (*deep vein thrombosis*, DVT) a pľúcnej embólie (PE) (pozri časti 4.5 a 4.8). Súbežné podávanie erytropoetických látok alebo anamnéza DVT môže u týchto pacientov tiež zvyšovať riziko vzniku trombózy. Preto sa erytropoetické látky alebo iné látky, ktoré môžu zvyšovať riziko trombózy, ako napríklad hormonálna substitučná liečba, majú u pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorým je podávaný lenalidomid s dexametazónom používať opatrne. Koncentrácia hemoglobínu nad 13 g/dl bude viesť k prerušeniu užívania erytropoetických látok. Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať známky a príznaky tromboembolizmu. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyvinú príznaky ako dýchavičnosť, bolesť v hrudi, opuch rúk alebo nôh. Profylaktické antitrombotiká ako napríklad heparíny s nízkou molekulárnou hmotnosťou alebo warfarín, sa odporúčajú najmä u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre trombotické problémy. Rozhodnutie o prijatí antitrombotických profylaktických opatrení sa má uskutočniť po dôkladnom zhodnotení základných rizikových faktorov u jednotlivých pacientov.

Neutropénia a trombocytopénia

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyšším výskytom neutropénie 4. stupňa (u 5,1 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,6 % pacientov liečených placebom/dexametazónom; pozri časť 4.8). Prípady febrilnej neutropénie 4. stupňa boli u pacientov pozorované zriedkavo (u 0,6 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 0,0 % pacientov liečených placebom/dexametazónom; pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby ihneď hlásili akékoľvek horúčkovité prípady. Môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2). V prípade neutropénie by lekár mal pri liečbe pacienta zvážiť použitie rastových faktorov.

Kombinovaná liečba lenalidomidom s dexametazónom u pacientov s mnohopočetným myelómom je spojená s vyšším výskytom trombocytopénie 3. a 4. stupňa (u 9,9 % a 1,4 % pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní s 2,3 % a 0,0 % pacientov liečených placebom/dexametazónom; pozri časť 4.8). Pacientom a lekárom sa odporúča pozorne sledovať známky a príznaky krvácania vrátane petechií a epistaxy. Môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Na začiatku liečby, každý týždeň počas prvých 8 týždňov liečby lenalidomidom a následne každý mesiac sa musí kvôli sledovaniu cytopénií vykonať rozbor celkového počtu krviniek vrátane diferenciálneho rozpočtu leukocytov, počtu trombocytov, hladiny hemoglobínu a určenia hematokritu.

Hlavné dávku obmedzujúce toxicity lenalidomidu zahŕňajú neutropéniu a trombocytopéniu. Preto sa má pri súbežnom podávaní lenalidomidu s inými myelosupresívnymi látkami postupovať opatrne.

Poškodenie obličiek

Lenalidomid sa vylučuje prevažne obličkami. Preto sa u pacientov s poškodením obličiek odporúča starostlivá voľba dávkovania a sledovanie činnosti obličiek (pozri časť 4.2).

Činnosť štítnej žľazy

Pozorovali sa prípady hypotyreózy a má sa zvážiť sledovanie činnosti štítnej žľazy.

Periférna neuropatia

Lenalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom, ktorý je známy spôsobovaním závažnej periférnej neuropatie. Momentálne nemôže byť vylúčený neurotoxický potenciál spojený s dlhodobým používaním lenalidomidu.

Syndróm z rozpadu nádoru

Keďže má lenalidomid antineoplastický účinok, môžu sa vyskytnúť komplikácie spôsobené syndrómom z rozpadu nádoru. Pacienti vykazujúci pred liečbou vysokú nádorovú záťaž sú ohrození syndrómom z rozpadu nádoru. Títo pacienti sa majú dôkladne sledovať a majú byť vykonané vhodné preventívne opatrenia.

Laktózová intolerancia

Kapsuly Revlimid obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Nepoužité kapsuly

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Perorálna antikoncepcia

Neboli uskutočnené žiadne interakčné štúdie s perorálnou antikoncepciou. Dexametazón je látka známa ako slabý až stredne silný induktor enzýmu CYP3A4 a pravdepodobne pôsobí aj na ďalšie enzýmy aj transportné proteíny. Nemožno vylúčiť zníženie účinnosti orálnej antikoncepcie počas liečby. Musia sa prijať účinné opatrenia na zabránenie otehotneniu (pozri časti 4.4 a 4.6).

Výsledky štúdií ľudského metabolizmu *in vitro* preukázali, že lenalidomid nie je metabolizovaný prostredníctvom enzýmov cytochrómu P450, čo naznačuje, že podávanie lenalidomidu s liekmi, ktoré inhibujú enzýmy cytochrómu P450, pravdepodobne nevedie k žiadnym metabolickým liekovým interakciám u ľudí. *In vitro* štúdie naznačujú, že lenalidomid nemá žiadny inhibičný účinok na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 alebo CYP3A.

Warfarín

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

Digoxín

Súbežné podávanie lenalidomidu v dávke 10 mg/deň zvýšilo expozíciu digoxínu (0,5 mg, jedna dávka) v plazme o 14 % s 90 % intervalom spoľahlivosti (*confidence interval*, CI) [0,52 % – 28,2 %]. Nie je známe, či bude tento vplyv v terapeuticknej situácii (vyššie dávky lenalidomidu a súbežná liečba dexametazónom) odlišný. Preto sa odporúča sledovanie koncentrácie digoxínu počas liečby lenalidomidom.

4.6 Gravidita a laktácia

Gravidita (pozri tiež časti 4.3 a 4.4)

Lenalidomid je štruktúrálny príbuzný s talidomidom. Talidomid je známa ľudská teratogénna účinná látka, ktorá spôsobuje závažné život ohrozujúce vrodené chyby.

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

Plodné ženy musia používať účinnú metódu antikoncepcie. Ak dôjde u ženy liečenej lenalidomidom k otehotneniu, liečba sa musí ukončiť a pacientka sa musí odkázať na špecializovaného alebo skúseného lekára z odboru teratológie, ktorý vyhodnotí situáciu a poskytne príslušné rady. Ak dôjde k otehotneniu u partnerky pacienta liečeného lenalidomidom, odporúča sa jeho partnerku odkázať na špecializovaného alebo skúseného lekára z odboru teratológie, ktorý vyhodnotí situáciu a poskytne príslušné rady.

Pre pacientov mužského pohlavia užívajúcich lenalidomid nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o prítomnosti lenalidomidu v ľudskej sperme. Preto pacienti mužského pohlavia užívajúci lenalidomid musia používať kondómy, ak je ich partnerka plodná a nepoužíva antikoncepciu.

Laktácia

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie účinkov na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Lenalidomid má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri používaní

lenalidomidu sa pozorovali príznaky ako únava, závrat, ospalosť a rozmazané videnie. Preto sa pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov odporúča postupovať opatrne.

4.8 Nežiaduce účinky

V dvoch štúdiách fázy III kontrolovaných placebom, bolo 353 pacientov s mnohopočetným myelómom vystavených kombinácii lenalidomidu/dexametazónu a 351 kombinácii placebo/dexametazónu. Medián trvania expozície liečebnej štúdií bol významne dlhší (44 týždňov) v skupine liečenej lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo/dexametazón (23,1 týždňov). Rozdiel zodpovedal nižšiemu výskytu prerušenia liečebnej štúdie u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom (39,7 %) z dôvodu menšej progresie choroby v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo/dexametazón (70,4 %).

325 (92 %) pacientov v skupine užívajúcej lenalidomid/dexametazón sa vyskytol najmenej jeden nežiaduci účinok lieku v porovnaní s 288 (82 %) pacientmi v skupine užívajúcej placebo/dexametazón.

Najzávažnejšie nežiaduce účinky boli:

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

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi účinkami, ktoré sa vyskytli významne častejšie v skupine užívajúcej lenalidomid/dexametazón v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo/dexametazón boli neutropénia (39,4 %), únava (27,2 %), asténia (17,6 %), zápcha (23,5 %), svalové kŕče (20,1 %), trombocytopénia (18,4 %), anémia (17 %), hnačka (14,2 %) a vyrážky (10,2 %).

Nežiaduce účinky pozorované u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov a frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$ vrátane ojedinelých prípadov). Vo väčšine prípadov nebol ohľadne výskytu špecifických nežiaducich účinkov medzi oboma liečebnými skupinami významný rozdiel. Iba nežiaduce účinky označené * sa vyskytovali významne častejšie v skupine liečenej lenalidomidom/dexametazónom v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo/dexametazón.

Nežiaduce účinky lieku pozorované u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom:

Abnormálne laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: Predĺžený protrombínový čas, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, zvýšená hodnota INR (*International Normalised Ratio*), zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátovej dehydrogenázy v krvi, zvýšená hladina C reaktívneho proteínu, pozitívna protilátka na Cytomegalovírus

Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti

Časté: Fibrilácia predsiení, palpitácie
Menej časté: Kongestívne zlyhanie srdca, pľúcny edém, porucha srdcovej chlopne, flutter predsiení, arytmia, trigemínia komôr, bradykardia, tachykardia, predĺženie intervalu QT, sínusová tachykardia

Vrodené, familiárne a genetické poruchy

Menej časté: Chromozómová anomália

Ochorenia krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: Neutropénia*, trombocytopénia*, anémia*
Časté: Febrilná neutropénia, pancytopenia, leukopénia*, lymfopénia*

Menej časté: Granulocytopenia, hemolytická anémia, autoimúnna hemolytická anémia, hemolýza, hyperkoagulácia, koagulopatia, monocytopenia, leukocytóza, lymfadenopatia

Poruchy nervového systému

Časté: Cerebrovaskulárna príhoda, synkopa, periférna neuropatia, neuropatia, periférna senzorická neuropatia, závrat, strata chuti, porucha chuti, parestézia, bolesť hlavy, tras*, hypoestézia*, ospalosť, porucha pamäti,

Menej časté: Intrakraniálne krvácanie, intrakraniálna trombóza žilového splavu, trombotická mŕtvica, cerebrálna ischemia, prechodný ischemický záchvat, leukoencefalopatia, neurotoxická, polyneuropatia, periférna motorická neuropatia, dyzestézia, afónia, dysfónia, porucha pozornosti, ataxia, narušenie rovnováhy, posturálny závrat, pocit pálenia, bolesť cervikálnych koreňov, dyskinézia, hyperestézia, motorická dysfunkcia, myastenický syndróm, orálna parestézia, psychomotorická hyperaktivita, anosmia

Ochorenia oka

Časté: Rozmazané videnie, katarakt, znížená ostrosť videnia, zvýšené slzenie

Menej časté: Slepota, sietnicová artérioskleróza, sietnicová trombóza žíl, keratitída, porucha videnia, edém očného viečka, zápal spojoviek, očný pruritus, sčervenanie očí, podráždenie očí, vysychanie očí

Ochorenia ucha a labyrintu

Časté: Strata rovnováhy

Menej časté: Hluchota, hypoakúzia, šum v ušiach, bolesť uší, ušný pruritus

Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: Pľúcna embólia, dyspnoe*, dyspnoe pri námahe, bronchitída, kašeľ, faryngitída, nazofaryngitída, zachrípnutie, čkanie

Menej časté: Bronchopneumopatia, astma, ťažkosti s dýchaním, pulmonárna kongescia, pleuritická bolesť, upchaný nos, zvýšená sekrécia sliznice v hrdle, laryngitída, upchanie prínosových dutín, bolesť v prínosových dutinách, výtok z nosa, sucho v hrdle

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: Zápcha, hnačka, nevoľnosť, prírastok a strata váhy

Časté: Vracanie, dyspepsia, bolesť hornej časti brucha, gastritída, distenzia brucha, bolesť brucha, stomatitída, sucho v ústach, plynatosť

Menej časté: Krvácanie gastrointestinálneho traktu, krvácanie žalúdočných vredov, ezofagitída, gastroezofagálny reflux, kolitída, zápal slepého čreva, gastroduodenitída, aptyalizmus, proktitída, gastroenteritída, bolesť v pažeráku, dysfágia, odynofágia, hemoroidy, epigastrická nevoľnosť, aftózna stomatitída, zápal pery, glosodýnia, zápal ďasna, vredy na perách, vredy na jazyku, bolesť v ústach, bolesť zubov, citlivosť zubov, krvácanie ďasien, orálna hypoestézia, bolesť pier, povlak na jazyku

Poruchy obličiek a močovej sústavy

Časté: Zlyhanie obličiek

Menej časté: Akútne zlyhanie obličiek, časté močenie, tubulárna nekróza obličiek, zápal močového mechúra, hematúria, retencia moču, ťažkosti pri močení, nadobudnutý Fanconiho syndróm, močová inkontinencia, polyúria, zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, noktúria

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: Vyrážky*

Časté: Edém tváre, suchá pokožka, pruritus*, erytém, folikulitída, hyperpigmentácia kože, exantém, zvýšené potenie, nočné potenie, alopecia

Menej časté: *Erythema nodosum*, žihľavka, ekzém, erytróza, erytematózne vyrážky, svrbivé vyrážky, papulárne vyrážky, hyperkeratóza, kontúzia, popraskanie pokožky, akné, akneiformná dermatitída, karuróza vulvy (*lichen sclerosus*), dekubitálny vred, pigmentácia pery, prurigo, ružovka, fotosenzitívna reakcia, seboroická dermatitída, pocit pálenia kože, deskvamácia kože, zmena sfarbenia pokožky

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi časté: Svalové kŕče*, svalová slabosť

Časté: Steroidná myopatia, myopatia, myalgia, artralgia, bolesť chrbta, bolesť kostí, bolesť v končatinách, bolesť hrudnej steny, periférny opuch

Menej časté: Osteonekróza, atrofia svalov, amyotrofia, bolesť v chodidlách, svalové kŕče, bolesť svalov a kostí, nočné kŕče, bolesť slabín, bolesť v čeľusti, bolesť krku, spondylitída, stuhnutosť kĺbov, opuch kĺbov, stuhnutosť svalov a kostí, ťažkosti s končatinami, deformácia palcov na nohách, lokálne opuchy

Poruchy endokrinného systému

Časté: Symptómy podobné Cushingoidnému stavu

Menej časté: Adrenálna supresia, zlyhanie adrenálnej činnosti, nadobudnutá hypotyreóza, zvýšená a znížená hladina tyreotropného hormónu, hirsutizmus

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: Hyperglykémia, anorexia, hypokalcémia, hypokalémia, dehydratácia, hypomagnezémia, retencia tekutín

Menej časté: Metabolická acidóza, diabetes mellitus, hyponatrémia, hypokalcémia, hyperurikémia, hypoalbuminémia, kachexia, poruchy rastu, dna, hypofosfatémia, hyperfosfatémia, zvýšená chuť do jedla

Infekcie a nákazy

Časté: Pneumónia*, infekcia dolných dýchacích ciest, *Herpes Zoster*, *Herpes Simplex*, infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, sinusitída, orálna kandidóza, orálna plesňová infekcia

Menej časté: Septický šok, meningitída, neutropenická sepsa, sepsa, sepsa spôsobená baktériami rodu *Escherichia*, sepsa spôsobená baktériami rodu *Clostridium difficile*, bakterémia spôsobená baktériami rodu *Enterobacter*, subakútna endokarditída, bronchopneumónia, laloková pneumónia, bakteriálna pneumónia, pneumokoková pneumónia, pneumónia spôsobená baktériami rodu *Pneumocystis carinii*, prvotná atypická pneumónia, akútna bronchitída, infekcia dýchacích ciest, *Herpes Zoster ophthalmicus*, postherpetická neuralgia, infekcia prostaty, sinobronchitída, kandidóza pažeráka, infekčná burzitída, eryzipel, celulitída, zubný absces, chronická sinusitída, vred, pustulárna vyrážka, infekcia ucha, plesňová infekcia, genitálna kandidóza, kvasinková infekcia, chrípka, tinea, plesňová infekcia chodidiel, análne bradavice

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Menej časté: Komplikácie po poraneniach

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Menej časté: Bazocelulárny karcinóm, multiformný glioblastóm

Cievne poruchy

Časté: Trombóza hlbokých žíl*, venózna trombóza končatín, hypotenzia*, hypertenzia, ortostatická hypotenzia, rumenec

Menej časté: Obehový kolaps, trombóza, ischemia, periférna ischemia, občasné krívanie, flebitída, bledosť, petechia, hematóm, postflebitický syndróm, tromboflebitída, povrchová tromboflebitída

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Únava*, asténia*, periférny edém
Časté: Pyrexia, zimnica, zápal slizníc, edém, letargia, malátnosť
Menej časté: Hyperpyrexia, bolesť v hrudi, tlak v hrudi, bolesť, ťažkosti pri chôdzi, abnormálne držanie tela, smäd, pocit tlaku v hrudi, pocit chladu, nervozita, ochorenie podobné chrípke, submandibulárne zväčšenie, pád, zhoršenie hojenia rán

Poruchy imunitného systému

Menej časté: Nadobudnutá hypogamaglobulinémia

Ochorenia pečene a žlčových ciest

Menej časté: Abnormálne testy funkcie pečene, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina bilirubínu v krvi

Ochorenia reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: Erektálna dysfunkcia, gynekomastia, metrorágia, bolesť bradaviek

Psychiatrické poruchy a ochorenia

Veľmi časté: Nespavosť

Časté: Stav zmätenosti, halucinácie, depresia, agresia, nepokoj, zmeny nálady, úzkosť, nervozita, podráždenosť, výkyvy nálady

Menej časté: Psychotické poruchy, hypománia, prelud, zmeny duševného stavu, porucha spánku, abnormálne sny, depresívna nálada, afektívna labilita, apatia, strata libida, nočné mory, zmeny osobnosti, záchvaty paniky, nepokoj

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne špecifické skúsenosti s liečbou predávkovania lenalidomidom u pacientov s mnohopočetným myelómom, aj keď v štúdiách na určenie dávky boli niektorí pacienti vystavení až 50 mg lenalidomidu. Toxicita obmedzujúca dávku v tejto štúdii bola zásadne hematologická. V prípade predávkovania sa odporúča podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunomodulačná látka. ATC kód: L04 AX04.

Mechanizmus účinku lenalidomidu zahŕňa antineoplastické, antiangiogenetické, erytropoetické a imunomodulačné vlastnosti. Konkrétne inhibuje lenalidomid bujnenie niektorých hematopoetických nádorových buniek (vrátane nádorových plazmocytov mnohopočetného myelómu (MM) a nádorových buniek s deléciami v chromozóme 5), zlepšuje imunitu sprostredkovanú T-bunkami a prirodzenými zabíjačmi (*Natural Killer Cells*, NK) a zvyšuje počet NKT buniek, inhibuje angiogézu blokovaním migrácie a adhézie endotelových buniek a tvorbu mikrociev, zvyšuje produkciu fetálneho hemoglobínu v CD34+ hematopoetických kmeňových bunkách a inhibuje produkciu zápalových cytokínov v monocytoch (napríklad TNF- α a IL-6).

Klinické štúdie

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

V oboch štúdiách užívali pacienti v skupine lenalidomid/dexametazón (len/dex) 25 mg lenalidomidu perorálne jedenkrát denne v 1. až 21. deň a zodpovedajúcu kapsulu placebo jedenkrát denne v 22. až 28. deň každého 28-dňového cyklu. Pacienti v skupine placebo/dexametazón (placebo/dex) užívali 1 kapsulu placebo denne v 1. až 28. deň každého 28-dňového cyklu. Pacienti v oboch liečebných skupinách užívali 40 mg dexametazónu perorálne jedenkrát denne v 1. až 4., 9. až 12. a 17. až 20. deň každého 28-dňového cyklu počas prvých 4 cyklov liečby. Po prvých 4 cykloch liečby bola dávka dexametazónu znížená na 40 mg perorálne jedenkrát denne v 1. až 4 deň každého 28-dňového cyklu. V oboch štúdiách sa s liečbou pokračovalo až do progresie ochorenia. V oboch štúdiách bola povolená úprava dávkovania na základe klinických a laboratórnych nálezov.

Primárnym cieľom v rámci hodnotenia účinnosti v oboch štúdiách bol čas do progresie (*Time To Progression*, TTP). Celkove bolo v štúdiu MM-009 vyhodnocovaných 353 pacientov; 177 v skupine lenalidomid/dexametazón a 176 v skupine placebo/dexametazón a v štúdiu MM-010 bolo celkove vyhodnocovaných 351 pacientov; 176 v skupine lenalidomid/dexametazón a 175 v skupine placebo/dexametazón.

V oboch štúdiách boli základné demografické vlastnosti a vlastnosti týkajúce sa choroby medzi skupinami lenalidomid/dexametazón a placebo/dexametazón porovnateľné. Obe skupiny pacientov predstavovali vekový medián 63 rokov, s porovnateľným pomerom mužov k ženám. Stav podľa kritérií ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) ako aj počet a druh predchádzajúcich terapií boli medzi oboma skupinami porovnateľné.

Predbežná dočasná analýza oboch štúdií ukázala, že primárny cieľ v rámci hodnotenia účinnosti, čas do progresie ochorenia (TTP), vykazoval pri liečbe lenalidomidom/dexametazónom štatisticky významne dlhšie obdobie ($p < 0,00001$) ako pri liečbe samotným dexametazónom. Pomer úplnej odozvy a celkovej odozvy bol v oboch štúdiách v skupine lenalidomid/dexametazón taktiež význame vyšší ako v skupine dexametazón/placebo. Výsledky týchto analýz viedli nasledovne k otvoreniu oboch štúdií, aby pacientom zo skupiny placebo/dexametazón mohla byť podávaná kombinovaná liečba lenalidomidom/dexametazónom.

Tabuľka 1 zhrňa miery odoziev na základe stanovenia najlepších odoziev pre štúdie MM-009 a MM-010.

V nasledovných združených analýzach štúdií MM-009 a MM-010 ($n = 704$) bol medián TTP 48,3 týždňov (95 % CI: 41,1; 60,1) u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom ($n = 353$) oproti 20,1 týždňom (95 % CI: 19,9; 20,7) u pacientov liečených placebom/dexametazónom ($n = 351$). Medián trvania prežitia bez progresie (*Progression Free Survival*, PFS) bol 47,3 týždňov (95 % CI: 36,9; 58,4) u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom oproti 20,1 týždňom (95 % CI: 18,1; 20,3) u pacientov liečených placebom/dexametazónom. Medián trvania liečby bol 28,1 týždňov (min: 0,1, max: 110,7). Hodnoty úplnej odozvy, čiastočnej odozvy a celkovej odozvy v skupine lenalidomid/dexametazón boli v oboch štúdiách význame vyššie ako v skupine dexametazón/placebo. Celková doba prežitia (*overall survival*, OS) v združených štúdiách jeden rok po začatí liečby bola 82 % u pacientov liečených lenalidomidom/dexametazónom oproti 75 % u pacientov liečených placebom/dexametazónom, pričom medián sledovania pacientov po štúdiu bol 98 týždňov (min: 0,3, max: 163,3). Napriek tomu, že 170 z 351 pacientov randomizovaných pre liečbu placebom/dexametazónom bola po otvorení štúdií podávaná liečba lenalidomidom/dexametazónom, združené analýzy celkovej doby prežitia preukázali štatisticky významne vyššiu výhodu v dobe prežitia u lenalidomidu/dexametazónu v porovnaní s placebom/dexametazónom (pomer rizika = 0,75, 95 % CI = [0,59; 0,95], $p = 0,015$). Tabuľka 1 zhrňa hlavné výsledky účinnosti zo združených následných analýz štúdií MM-009 a MM-010.

Tabuľka 1: Súhrn výsledkov analýzy účinnosti pri otvorení štúdií — združené štúdie MM-009 a MM-010

Cieľ liečby	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	Pomer rizika/pomer šanci ^a , 95 % CI, p-hodnota
-------------	--------------------	------------------------	---

Cieľ liečby	len/dex (n=353)	placebo/dex (n=351)	Pomer rizika/pomer šancí ^a , 95 % CI, p-hodnota
Medián času do progresie [týždne] [95 % CI]	48,3 [41,1; 60,1]	20,1 [19,9; 20,7]	0,35 [0,29; 0,43] p < 0,001 ^b
Celková odozva [n, %]	214 (60,6)	77 (21,9)	0,18 [0,13; 0,25], p < 0,001 ^c
Úplná odozva [n, %]	53 (15,0)	7 (2,0)	0,12 [0,05; 0,26], p < 0,001 ^c
Čiastočná odozva [n, %]	161 (45,6)	70 (19,9)	0,30 [0,21; 0,42], p < 0,001 ^c
Medián trvania prežitia bez progresie [týždne] [95% CI]	47,3 [36,9; 58,4]	20,1 [18,1; 20,3]	0,38 [0,32; 0,46] p < 0,001 ^b
1-ročná miera celkovej doby prežitia	82 %	75 %	0,75 [0,59; 0,95] P = 0,015 ^b

a: Pomer rizika je pre TTP, PFS a OS; pomer šancí je pre miery odoziev. Hodnota nižšia ako 1 v kombinácii s p-hodnotou nižšou ako 0,025 naznačuje výhodu len/dex oproti placebo/dex

b: jednostranný (*one-tailed*) log-rank test

c: jednostranný (*one-tailed*) chí-kvadrát test s opravou na spojitosť

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

Lenalidomid sa u zdravých dobrovoľníkov po perorálnom podaní rýchlo absorbuje a dosahuje maximálne koncentrácie v plazme 0,625 až 1,5 hodiny po podaní. Súbežné podávanie s jedlom nemení rozsah absorpcie. Maximálna koncentrácia (C_{max}) a plocha pod krivkou času a koncentrácie (AUC) sa zvyšujú úmerne so zvyšovaním dávky. Viacnásobné dávky nespôsobujú značnú akumuláciu lieku. Relatívna expozícia S- a R- stereoizomérom lenalidomidu v plazme je približne 56 % a 44 %.

Distribúcia

In vitro bolo viazanie (¹⁴C)-lenalidomidu na proteíny v plazme nízke, s priemerným viazaním na proteíny v plazme na úrovni 22,7 % u pacientov s mnohopočetným myelómom a 29,2 % u zdravých dobrovoľníkov.

Metabolizmus a vylučovanie

In vitro štúdie naznačujú, že lenalidomid nemá žiadny inhibičný účinok na CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A.

Väčšia časť lenalidomidu sa vylúči v nezmenenej forme renálnym vylučovaním. Podiel renálneho vylučovania v celkovom klírense u osôb s normálnou funkciou obličiek bol 65-85 % Pozorovalo sa, že polčas vylučovania sa zvyšuje s dávkou z približne 3 hodín pri 5 mg na približne 9 hodín pri 400 mg (vyššia dávka pravdepodobne poskytuje lepší odhad $t_{1/2}$). Ustálené hladiny sa dosahujú v 4. deň.

Farmakokinetické analýzy u pacientov s poškodením funkcie obličiek naznačujú, že znížením funkcie obličiek (< 50 ml/min) úmerne klesá celkový klírens lieku, čo má za následok zvýšenie AUC. Polčas lenalidomidu sa z približne 3,5 hodín u pacientov s klírensom kreatinínu > 50 ml/min zvyšuje na viac ako 9 hodín u pacientov so zníženou funkciou obličiek s klírensom kreatinínu < 50 ml/min. Poškodenie obličiek však nezmenilo vstrebávanie lenalidomidu po perorálnom podaní. Hodnota C_{max} je u zdravých jedincov a pacientov s poškodením funkcie obličiek podobná. Odporúčaná úprava dávkovania u pacientov s poškodením funkcie obličiek je opísaná v časti 4.2.

Farmakokinetické analýzy na základe štúdií s mnohopočetným myelómom naznačujú, že lenalidomid je rýchlo vstrebávaný na všetkých úrovniach dávok s maximálnou koncentráciou v plazme vyskytujúcou sa medzi 0,5 a 4 hodinami po užití dávky v 1. aj 28. deň. Hodnoty C_{max} a AUC sa u pacientov s mnohopočetným myelómom zvyšujú úmerne s dávkou. Expozícia u pacientov s mnohopočetným myelómom je na základe hodnôt C_{max} a AUC v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi mužského pohlavia mierne vyššia, pretože hodnota klírensu/biologicky dostupnej frakcie lieku (CL/F) je u pacientov s mnohopočetným myelómom nižšia (približne 200 ml/min v porovnaní s 300 ml/min) ako u zdravých dobrovoľníkov. Toto sa zhoduje so zhoršenou funkciou obličiek u pacientov s mnohopočetným myelómom, pravdepodobne v dôsledku ich veku (priemerný vek pacientov 58 oproti 29 v prípade zdravých dobrovoľníkov) a ich ochorenia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdia embryofetálneho vývoja bola vykonaná na opiciach, ktorým sa podával lenalidomid v dávkach až do 4 mg/kg/deň. Predbežné nálezy z tejto prebiehajúcej štúdie ukázali, že lenalidomid spôsobil malformácie (skrátene končatiny, skrivené prsty, zápästie a/alebo chvost, nadpočetné alebo chýbajúce prsty) u potomstva samíc opíc, ktoré dostávali liek počas gravidity. V rovnakej štúdií spôsobil talidomid podobné typy malformácií.

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

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

Štúdie vývojovej toxicity sa uskutočnili predtým u zajacov. V týchto štúdiách sa podávali zajacom perorálne dávky 3, 10 a 20 mg/kg/deň. Pri dávkach 10 a 20 mg/kg/deň bola v závislosti od dávky pozorovaná absencia stredného laloka pľúc a narušenie polohy obličiek bolo pozorované pri 20 mg/kg/deň. Aj keď tieto účinky boli pozorované pri maternotoxických hladinách, môžu byť pripísané priamemu účinku. Zmeny mäkkých tkanív a kostry boli u plodov taktiež pozorované pri dávkach 10 a 20 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly: Bezvodá laktóza
 Mikrokryštalická celulóza
 Sodná soľ kroskarmelózy
 Magnéziumstearát

Obal kapsuly: Želatína

Oxid titaničitý (E171)

Tlačové farbivo: Šelak
Propylénglykol
Čierny oxid železitý (E172)
Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kapsuly sa dodávajú v kartónových obaloch. Každý obal obsahuje tri blistre z polyvinylchloridu (PVC) / polychlórtrifluóretylénu (PCTFE) / hliníkovej fólie, z ktorých každý obsahuje sedem kapsúl. To je spolu 21 kapsúl v jednom obale.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek sa musí vrátiť lekárnikovi.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Celgene Europe Limited
Morgan House
Madeira Walk
Windsor
Berkshire
SL4 1EP
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/391/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

14/06/2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.